

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE  
VIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO  
1 E HIPOGLUCEMIAS TRATADOS CON INSULINA  
DEGLUDEC**

**TESIS DOCTORAL**

EDURNE LECUMBERRI PASCUAL

Directores: Dr. Domingo Orozco Beltrán y Dra. Clotilde Vázquez Martínez

Madrid, 2017

**TÍTULO:** SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 E HIPOGLUCEMIAS TRATADOS CON INSULINA DEGLUDEC.

**INTRODUCCIÓN:** El manejo clínico efectivo de la diabetes tiene como objetivo conseguir un buen control metabólico con el fin de reducir las complicaciones crónicas macro y microvasculares. Mejorar el tratamiento insulínico de los pacientes es fundamental para conseguir dicho control. Del mismo modo, mejorar la percepción que el paciente tiene de su tratamiento es muy importante ya que existe clara evidencia de que, además de la diabetes per sé, dicho tratamiento impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente.

**OBJETIVOS:** Objetivo principal: evaluar, en práctica clínica habitual, en pacientes con DM 1 e hipoglucemias frecuentes, si el cambio terapéutico de insulina basal (IGlar o IDet) a IDeg modifica la satisfacción con el tratamiento y estudiar los factores asociados a dicha modificación. Objetivos secundarios: evaluar la calidad de vida, la percepción subjetiva de la frecuencia de hiper e hipoglucemias y el miedo a padecer hipoglucemias y la preocupación por sus consecuencias, tras el cambio de insulina basal y, evaluar la eficacia, la seguridad y la dosis de insulina utilizada tras el cambio terapéutico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional analítico retrospectivo de seguimiento de una cohorte de 118 pacientes con DM tipo 1, con edad  $\geq$  a 18 años, atendidos en las consultas externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Se administraron 3 tipos de cuestionarios a los sujetos (DTSQ, EQ-5D, HFS-II), antes del cambio terapéutico y a los 6 meses. Se considera un nivel de significación estadística una  $p < 0,05$ . El estudio fue valorado y aprobado por el Comité Ético de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, emitiendo un informe favorable con fecha 29 de Marzo de 2016.

**RESULTADOS:** Se han analizado un total de 110 sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1, de 19,1 años de evolución, el 53,6% eran hombres. La edad media es de 43,4 años, con un rango de edad de 20 a 85 años. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,2. El 33,6% presentaban otras enfermedades autoinmunes además de la diabetes, el 33,6% presentaban complicaciones crónicas microvasculares y el 4,5% había tenido complicaciones macrovasculares. Respecto al grado de control metabólico, la GPA media en ayunas fue de 159,1 mg/dL y la media de HbA1C al inicio del estudio era de 7,9%. En cuanto al tratamiento con insulina basal, el 60,9% de los pacientes estaba con insulina Detemir, mientras que el 39,1% de los pacientes estaba con insulina Glargina U100. El 34,5% de los pacientes estaba con 1 sola dosis de insulina basal al día mientras que el 65,5% estaba con  $>1$  dosis. La dosis media de insulina total era de 51 unidades (promedio de 0,69 U/Kg/día), y la dosis media de insulina basal de 32 unidades. Respecto a las hipoglucemias severas, el 11,8% de pacientes había sufrido al menos 1 episodio de hipoglucemia severa en los últimos 3 meses. En cuanto a eficacia de la insulina, se observa una reducción significativa en los niveles de GPA (159,1 a 132,9 mg/dL;  $p=0,000$ ) y en la HbA1c (7,9 a 7,6%;  $p=0,002$ ). Se objetiva un aumento en la proporción de pacientes con HbA1c  $<7\%$  (22,7 a 30,9%;  $p<0,001$ ). Se produjo una reducción significativa en la dosis de insulina total utilizada (50,9 vs 43,2;  $p=0,000$ ) y en la dosis de insulina basal (32,0 vs 24,4;  $p=0,000$ ). También se observó una reducción en el número medio de hipoglucemias graves observadas en los últimos 3 meses (0,17 vs 0,05;  $p=0,03$ ). Hubo una disminución no significativa del porcentaje de pacientes con al menos 1 hipoglucemia grave (11,8 a 4,5%;  $p=0,47$ ). Tras el cambio, existe una mejoría de la satisfacción con el tratamiento mediante el cuestionario DTSQ-s (de 24,3 a 27,3;  $p<0,001$ ). La puntuación media en cuanto a la percepción por el paciente de la frecuencia de hipoglucemias ha descendido significativamente tras el cambio (de 2,9 a 2,3;  $p=0,003$ ). Y respecto a la hiperglucemia percibida por el paciente, también presenta un descenso significativo tras el cambio (de 3,5 a 2,7;  $p<0,001$ ). La preocupación del paciente a padecer hipoglucemias y sus consecuencias medida con el cuestionario HFS-II disminuye, objetivándose un descenso significativo en la puntuación media de la visita basal a la final (de 24,1 a 20,0;  $p<0,001$ ). En general se observa una alta percepción de calidad de vida; en la visita basal la puntuación media obtenida, en una escala de 0-1, fue de  $0,91 \pm 0,14$ , sin diferencias con la obtenida en la visita final  $0,89 \pm 0,16$ ,  $p=0,137$ . Sin embargo, al valorar el estado de salud por la escala visual analógica que

incorpora el cuestionario EQ-5D, en una escala 0-100, si se observa una mejoría significativa tras el cambio de insulina basal (de 70,5 a 73,6;  $p=0,044$ ). En cuanto a la satisfacción con el tratamiento, los factores significativos son la edad, tipo de insulina basal y el IMC.

**CONCLUSIONES:** Existe un aumento en la satisfacción con el tratamiento, una mejoría de la calidad de vida y una disminución en la preocupación a padecer hipoglucemias y sus consecuencias tras el cambio a insulina Degludec. Asimismo, la insulina Degludec consigue una mejoría del control glucémico ofreciendo seguridad al paciente, ya que disminuye el número de hipoglucemias severas con respecto a las insulinas basales Glargina y Detemir.



*A mis padres, José Antonio y Mercedes,  
y a Pepe.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero manifestar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible, de una u otra forma, la realización de esta tesis doctoral, en especial:

Al Doctor Domingo Orozco, por su apoyo y confianza en mí, por su constante motivación para que este proyecto salga adelante, así como por ofrecerme su inestimable ayuda y amistad.

A la Doctora Clotilde Vázquez, por transmitirme su ilusión constante para desarrollar nuevos proyectos y conseguir nuevos retos.

Al Doctor José Antonio Quesada, porque sin su desinteresada ayuda, este trabajo no habría salido adelante.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Fundación Jiménez Díaz, sin los que no podría haber desarrollado este proyecto, por su colaboración en la administración de los cuestionarios a los pacientes y por haberme “aguantado” todos estos meses de trabajo, siempre con una sonrisa, en especial a mi querida Maite.

A mis amigos del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos, por su gran dedicación durante mi formación como endocrino; por ser el espejo en el que cada día me miro cuando paso la consulta.

Al Doctor Javier Salvador, por sus excelentes clases en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, que despertaron en mí el interés por la Endocrinología.

A mis padres, por haberme dado la oportunidad de estudiar Medicina, por su esfuerzo cada día para que sus hijos tuvieran la mejor educación. Por ser ejemplo de amor, bondad y sacrificio diarios.

A Pepe, mi amor y amigo, por estar siempre a mi lado, al que, de alguna manera, también me unió la Endocrinología.

A mis amigos y familia, por compartir conmigo tantos buenos momentos.

A mis pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, por depositar en mí su confianza.

## **LISTADO DE ACRÓNIMOS**

ADA	Sociedad Americana de Diabetes
BCG	Bacilo Calmette-Guerin
CAD	Cetoacidosis diabética
cm	Centímetros
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
DCCT:	Diabetes Control and Complication Trial
DPP-4	Dipeptidil dipeptidasa 4.
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
ECV	Enfermedad cerebrovascular
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EQ-5D	Euro-Quality of Life in Diabetes
EVA	Escala visual analógica.
EVP	Enfermedad vascular periférica
FED	Federación Internacional de Diabetes
FG	Filtrado glomerular
GADA	Anticuerpos anti la proteína glutamato descarboxilasa
GD	Gastroparesia diabética
GLP-1	Glucagon like peptide.
GPA	Glucemia plasmática en ayunas
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HCE	Historia clínica electrónica



HDL-c	High density lipoprotein cholesterol
HFS-II	Hypoglycaemia Fear Survey versión II.
HLA	Hystocompatibility Major Complex.
IA2	Insulinoma associated protein 2
IAA	Anticuerpos anti-insulina
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICA	Anticuerpos contra antígenos del citoplasma de las células de los islotes pancreáticos (Islet cell antigen).
ICA512	Islet cell antigen 512
IDeg	Insulina Degludec
IDet	Insulina Detemir
IgG	Inmunoglobulina G
IGlar	Insulina Glargina
IL	Interleukina
IMC	Índice de masa corporal
INF	Interferon
KDa	KiloDalton
Kg	Kilogramos
LADA	Latent Autoimmune Disease of Adults
LDL-c	Low density lipoprotein colesterol
m2	metros al cuadrado
mg/dL	Milígramos por decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
ND	Nefropatía diabética
NGSP	National Glicohemoglobin Standarized Program
NPH	Insulina neutral protamina
OMS	Organización Mundial de la Salud

OR	Odds Ratio
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PND	Polineuropatía diabética
RD	Retinopatía diabética
RIP	Resultados informados por el paciente
SF-36	Short Form 36 Heath Survey
TG	Triglicéridos
TNF	Tumoral necrosis factor
U	Unidades de insulina
ZnT8A	Anticuerpos anti el transportador 8 del zinc



---

**ÍNDICE**

	Página
<b>1. Introducción</b>	15
1.1. Definición de la Diabetes Mellitus	17
1.2. Epidemiología de la Diabetes Mellitus	17
1.3. Etiología y patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 1	18
1.3.1. Historia natural	18
1.3.2. Factores genéticos	22
1.3.3. Factores medioambientales	23
1.4. Clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 1	29
1.5. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1	31
1.5.1. Tratamiento insulínico	31
1.5.2. Tratamiento no insulínico	40
1.6. Barreras para un adecuado tratamiento. Repercusión de la diabetes en la calidad de vida	41
1.6.1. Barreras para el adecuado tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1	41
1.6.2. Repercusión de la Diabetes Mellitus en la calidad de vida de los pacientes y en la satisfacción con el tratamiento	42
1.6.2.1. Calidad de vida	42
1.6.2.1.1. Evaluación de la calidad de vida	46
1.6.2.2. Satisfacción con el tratamiento	54
1.6.3. La hipoglucemia como factor limitante de buena calidad de vida y de la satisfacción con el tratamiento	55
1.7. Aspectos psicológicos en la Diabetes Mellitus tipo 1	57
<b>2. Justificación del estudio e hipótesis de trabajo</b>	61
<b>3. Objetivos del estudio</b>	65
3.1. Objetivo principal	67
3.2. Objetivos secundarios	67

<b>4. Material y métodos</b>	<b>69</b>
4.1. Diseño del estudio	71
4.2. Criterios de selección	71
4.2.1. Criterios de inclusión	71
4.2.2. Criterios de exclusión	72
4.3. Medición de variables	72
4.3.1. Variables analizadas	73
4.3.2. Cuestionarios utilizados	74
4.3.3. Cálculo de la puntuación de los cuestionarios	76
4.4. Abandonos o pérdidas de sujetos del estudio	77
4.5. Cálculo del tamaño muestral	77
4.6. Análisis estadístico	77
4.7. Comité ético	78
<b>5. Resultados</b>	<b>79</b>
5.1. Descripción de la muestra	81
5.2. Aceptabilidad del paciente del cambio a insulina Degludec	84
5.3. Eficacia y seguridad del cambio a insulina Degludec	85
5.4. Estudio de factores asociados a la respuesta a los cuestionarios	88
5.5. Análisis de correlación entre las diferentes variables	134
<b>6. Discusión</b>	<b>141</b>
<b>7. Anexos</b>	<b>159</b>
<b>8. Conclusiones</b>	<b>183</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>187</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**



### **1.1. Definición de la Diabetes Mellitus**

La diabetes mellitus (DM) abarca a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, y finalmente conduce a una afectación microvascular y macrovascular multiorgánica<sup>1</sup>.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es aquella en la que la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina, mientras que en la diabetes mellitus tipo DM 2 (DM2) el déficit en la secreción de insulina es relativo<sup>2</sup>.

### **1.2. Epidemiología de la Diabetes tipo 1**

La DM tipo 1 (DM1) corresponde a una entidad en la que la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas produce una deficiencia absoluta de insulina.

Aunque la DM1 puede diagnosticarse a cualquier edad, es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia<sup>3</sup>. Los picos de presentación ocurren a los 5-7 años y en la pubertad<sup>4</sup>. Sin embargo, esta apreciación ha cambiado en la última década y se sabe que puede aparecer a cualquier edad.

Al contrario de lo que sucede en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la DM1 es ligeramente más frecuente en los varones<sup>5</sup>.

La incidencia varía con los cambios estacionales y con el mes de nacimiento, diagnosticándose más casos en otoño e invierno<sup>6</sup> y siendo los recién nacidos diagnosticados en primavera, los que más probabilidad tienen de desarrollarla<sup>7</sup>.

La incidencia y prevalencia de DM1 varía según las regiones, siendo más común en Finlandia (>60 casos por 100000 habitantes/año) y en Cerdeña (>40 casos por 100000 habitantes/año)<sup>8</sup>. Por el contrario, es una enfermedad muy poco común en China, Venezuela o India (0,1 casos por 100000 habitantes/año). La incidencia de DM1 está aumentando en el mundo desde hace décadas, pudiéndose doblar en la próxima



década. Numerosos estudios epidemiológicos han permitido conocer la incidencia de la DM1 en distintas poblaciones españolas, oscilando ésta entre 10-38/100.000 habitantes/año en los menores de 15 años. En la Comunidad Autónoma de Madrid la incidencia media estimada entre 1997-2005 fue de 15,9 casos por 100.000 habitantes/año. El estudio EURODIAB<sup>9</sup> ha demostrado que la incidencia de DM1 está aumentando en Europa en los últimos años, datos que también han sido constatados en parte de la población española con una predicción de doblarse la misma en el año 2020. Sin embargo, no aumenta por igual en todos los grupos etarios; el aumento de la incidencia en Europa ha sido mayor en los niños menores de 5 años<sup>10</sup>.

Los mecanismos que explican estos enigmas geográficos son desconocidos, pero han sido atribuidos a factores medioambientales. Los cambios genéticos o los niños nacidos de madres con DM1 no pueden por si solos explicar el aumento en la incidencia<sup>11</sup>. La predisposición genética parece jugar un papel menos relevante del que se creía hasta ahora<sup>12</sup>.

Varios factores medioambientales parecen influir en la epidemiología de la DM1: dietas, mecanismos relacionados con la vitamina D<sup>13</sup>, virus<sup>14</sup>, microbiota intestinal<sup>15</sup>, sin embargo, no se han podido identificar agentes con influencia inequívoca en la patogénesis de la enfermedad.

### **1.3. Etiología y patogenia de la Diabetes Mellitus tipo 1**

#### **1.3.1 Historia natural**

La historia natural de la diabetes mellitus abarca una serie de etapas que concluyen con la aparición de un conjunto de síntomas y signos secundarios al déficit insulínico.

Un modelo originalmente postulado en 1986, actualizado en 2001<sup>16</sup>, y modificado posteriormente, sugiere que los individuos nacen con diferentes grados de susceptibilidad genética para desarrollar la DM. Mecanismos fisiológicos, incluido el desarrollo y el recambio de la célula beta, podrían contribuir en este proceso patogénico<sup>17</sup>. La inherente alteración en la regulación del sistema inmune, probablemente facilitada por la susceptibilidad genética, resulta en una temprana

evidencia serológica que representa la destrucción de la célula beta, por ejemplo, la presencia de autoanticuerpos asociados con la DM1.

La DM1 se puede considerar como una patología del sistema inmune que ataca el islote pancreático y que tiene dos expresiones:

- *Autoinmunidad celular:*

La DM1 resulta de una destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas secretoras de insulina, demostrada por la presencia de infiltrado crónico inflamatorio en los islotes pancreáticos de sujetos con debut de diabetes-insulinitis<sup>18</sup>. Los linfocitos T CD8+ son las células predominantes, seguidas por los macrófagos (CD68+), linfocitos T CD4+, linfocitos (CD2+) y células plasmáticas (CD138+)<sup>19</sup>. Se produce una respuesta inmune contra antígenos de la célula  $\beta$  mediada por linfocitos T CD4+ o auxiliares (T-helper o Th) de subclase 1 (Th1) que producen citoquinas implicadas en la inmunidad celular (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF $\beta$ , etc.), mientras que los linfocitos auxiliares de subclase 2 (Th2) producen citoquinas estimuladoras de la respuesta humoral (IL-4, IL-10). Los linfocitos Th1 y Th2 se inhiben entre sí y se ha propuesto una hipótesis de desequilibrio Th1/Th2 relacionada con la autorrespuesta celular, de modo que un predominio de clones Th1 desencadenaría la autoinmunidad celular por la desaparición de la protección ejercida por los Th2<sup>20</sup>.

- *Autoinmunidad humoral:*

Se detectan autoanticuerpos circulantes en el suero contra autoantígenos expresados en la célula  $\beta$  pancreática<sup>21</sup>. Aunque no se tienen evidencias de su contribución en la destrucción de la célula  $\beta$ , se utilizan como marcadores precoces del desarrollo del proceso inmune ya que es posible su detección en la fase de prediabetes.

El primer marcador humoral que se describió<sup>22</sup> fue el anticuerpo anti-islote o ICA (islet-cell antibody) que es una inmunoglobulina de la clase G (IgG). Se detectó hasta en el 90% de los pacientes al comienzo clínico de la enfermedad, pero disminuye hasta desaparecer tras varios años de evolución clínica<sup>23</sup>, y pueden estar presentes hasta en el 1-3% de personas sin diabetes. La presencia de anticuerpos contra la insulina (IAA) en pacientes no tratados con la hormona se confirmó a principios de los años 80 aunque ya se insinuaba anteriormente. Están presentes en aproximadamente un 50% de los pacientes al comienzo de la enfermedad, en un 4% de sus familiares de primer grado y en menos del 1% de la población general<sup>24</sup>.

A principios de los años 70 se detectó la presencia de anticuerpos contra una proteína de 64 kDa de peso molecular identificada después como la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). La prevalencia de anticuerpos anti-GAD (GADA) en pacientes al comienzo de la enfermedad es del 80% y menos del 2% en población general<sup>25</sup>. También se ha identificado como autoantígeno en la DM1 la molécula ICA512 (islet cell antigen 512) o IA2 (insulinoma associated protein 2)<sup>26</sup> y por estudios de la secuencia de ADN se ha demostrado que la primera (ICA512) es una forma trunca de la segunda (IA2). La prevalencia de anticuerpos anti-IA2 (IA2A) en pacientes al inicio clínico de la diabetes es del 70%<sup>27</sup>. Los anticuerpos tienden a descender con el tiempo especialmente cuando se diagnostica la enfermedad en épocas muy precoces de la vida, pero los GADA pueden persistir durante años después del diagnóstico.

La presencia de autoanticuerpos séricos permite distinguir la DM1 de la DM2 y también identificar a las personas con normoglucemia que presentan mayor predisposición a desarrollar diabetes<sup>28</sup>. Están presentes en el 90% de pacientes con DM1, siendo los más frecuentes los marcadores de destrucción inmune contra antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), los IAA, los GADA y los anticuerpos anti el transportador 8 del zinc (ZnT8A)<sup>29</sup>. Estos autoanticuerpos pueden aparecer a los 6 meses de vida, con un pico de incidencia a los 2 años en sujetos genéticamente predispuestos<sup>30</sup>, por lo que están presentes mucho antes del debut de la enfermedad. Además de tener un valor diagnóstico, los autoanticuerpos pueden ayudar a predecir qué personas tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. La concentración de IAA se correlaciona con la tasa de progresión a diabetes de niños que son seguidos desde el nacimiento. La proinsulina sería un antígeno clave para el desarrollo de la enfermedad, lo que explicaría la selectividad a la hora de destruir las células beta<sup>31</sup>.

Los síntomas de la diabetes por lo general empiezan cuando se han perdido entre el 90-95% de las células beta del páncreas, aunque el diagnóstico se puede hacer con solo la pérdida de 2/3 partes de las células pancreáticas. A partir de los 5 años de evolución de la diabetes, la mayoría de los islotes no tienen insulina, mientras que el resto de hormonas como glucagón (células alfa), somatostatina o polipéptido pancreático (células delta), están intactas<sup>32</sup>.

Uno de los principales retos en la prevención de la DM1 es la identificación de los grupos de riesgo. Se ha demostrado que los familiares de personas con diabetes sin marcadores inmunológicos o con un único marcador no presentan un riesgo apreciable de desarrollar DM1, en cambio, la combinación de varios marcadores inmunológicos asociados, aumenta significativamente el riesgo de DM1<sup>23</sup>. Un estudio norteamericano demuestra que los anticuerpos GADA son los más sensibles en la detección de individuos con múltiples marcadores positivos<sup>33</sup>.

Otro estudio llevado a cabo en Finlandia, evalúa en una población de niños genéticamente susceptibles al desarrollo de la DM1 y en un subgrupo que ya había sido diagnosticado, la frecuencia y el valor predictivo de los anticuerpos asociados a la DM1: ICA, IAA, GADA e IA-2A. Los autores observan que los IAA se caracterizan por su rápida aparición, alta sensibilidad y transitoriedad, mientras que los ICA son los más específicos y con mayor valor predictivo. Se concluye que la combinación de IAA e ICA resulta ser el marcador más sensible para la identificación de niños en riesgo de desarrollar DM1<sup>34</sup>.

En los individuos que manifiestan esa predisposición, actuaría un factor desencadenante, algún agente exógeno determinado y aún sin identificar, que provocaría una respuesta autoinmune mediada por linfocitos T y específica contra la célula  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticos. De este modo comienza la destrucción progresiva y selectiva de las células  $\beta$  productoras de insulina y, en consecuencia, la disminución gradual de la capacidad de producción de la hormona. Esta fase presintomática de la enfermedad se conoce como prediabetes; su duración es variable, aunque puede prolongarse durante varios años, y se caracteriza por la presencia de insulinitis e infiltrados de células mononucleadas en los islotes, así como autoanticuerpos circulantes contra distintas moléculas del islote de Langerhans. En algunas ocasiones se ha mencionado la presencia de células dendríticas, macrófagos y expresión de moléculas de adhesión en páncreas humanos con diabetes<sup>35</sup>.

El periodo prediabético continúa silente hasta que el número de células  $\beta$  productoras de insulina es insuficiente para mantener la normoglucemia y, en relación directa con la velocidad de destrucción de estas células, aparece la sintomatología clínica de hiperglucemia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, astenia, glucosuria, cetonuria, etc., que se manifiesta de forma paulatina o abrupta y precisa de terapia de sustitución con insulina exógena.

En la mayoría de los sujetos, los cambios en la secreción de insulina y la intolerancia a la glucosa propios de dicho periodo suceden meses e incluso décadas después de que los autoanticuerpos se hayan detectado<sup>36</sup>. Sin embargo, no todos los individuos con autoinmunidad positiva desarrollan la enfermedad (<5% de sujetos con positividad a un único tipo de autoanticuerpos progresan a DM1), por razones desconocidas. Cambios metabólicos presentes en la historia natural de la diabetes están marcados por la disminución temprana en la respuesta del péptido C por lo menos 2 años antes del debut, aumentando las fluctuaciones en los niveles de glucosa, siendo este aumento lineal los meses antes del debut. Cuando hay una destrucción masiva de las células beta (no bien definida), los síntomas cardinales que indican el debut de la enfermedad, señalan la necesidad de tratamiento con insulina. El debut sintomático tiene lugar después de una fase silente de meses o años, en los que los sujetos con autoanticuerpos, podrían tener una DM1 asintomática. Esta característica de la enfermedad tendrá implicaciones en la detección e identificación de la fase de la enfermedad con el fin de valorar intervenciones terapéuticas<sup>37</sup>. Después del diagnóstico, la capacidad para mantener la funcionalidad de la célula beta residual (a través de la medición del péptido C) es heterogénea. Hay sujetos cuyos niveles de péptido C son rápidamente indetectables, mientras que en otros, los niveles se mantienen durante décadas<sup>38</sup>. Por tanto, la heterogeneidad es una característica importante de la enfermedad, y sugiere un papel de la genética, la edad al diagnóstico y la necesidad de un conseguir un tratamiento intensivo que frene la destrucción de la célula beta.

Aunque este modelo ha resistido a lo largo del tiempo, también se ha modificado conforme ha ido aumentando el conocimiento<sup>31</sup>. Por ejemplo, las influencias medioambientales pueden ocurrir desde la etapa intraútero y continuar durante los primeros meses y años de vida, desencadenando y continuando el proceso autoinmune de la célula beta.

### **1.3.2. Factores genéticos**

La DM1 es una enfermedad poligénica con hasta 40 loci conocidos que pueden afectar a la susceptibilidad de padecer la enfermedad<sup>39</sup>. La región del complejo mayor de histocompatibilidad (Hystocompatibility Major Complex-HLA) del cromosoma 6 (locus IDDM1) confiere la mitad de la susceptibilidad genética del riesgo de desarrollar

diabetes. De los subtipos HLA, el tipo II es el que ha mostrado mayor asociación con la DM1, siendo los haplotipos DRB1\*0401-DQBQ\*0302 y DRB1\*0301-DQB1\*0201 los que confieren mayor susceptibilidad, y DRB1\*1501 y DQA1\*0102-DQB1\*0602 los que confieren mayor resistencia<sup>40</sup>. La clase I del complejo mayor de histocompatibilidad parece influir también en el riesgo de desarrollar DM1, independientemente de la clase II. Del resto de loci, solo los asociados con la insulina VNTR, PTPN22, CTLA4 y IL2RA se asocian a una odds ratio (OR) mayor de 1,1. La mayoría de los loci asociados con el riesgo de desarrollar diabetes parecen estar involucrados en la respuesta inmune, apoyando la creencia de que la genética puede estar influenciando mecanismos que contribuyan a una respuesta inmune aberrante, incluyendo el desarrollo de mantenimiento y tolerancia. Este mecanismo podría explicar las diferentes tasas de progresión a DM1 de niños y adultos, donde se han observado pequeñas variaciones genéticas<sup>41</sup>. La susceptibilidad genética podría influenciar las respuestas a estímulos ambientales (por ejemplo, a la vitamina D<sup>42</sup>) o la influencia psicológica.

### 1.3.3. Factores medioambientales

Se ha avanzado en muchos aspectos de la diabetes de forma rápida durante los últimos años pero se continúa sabiendo poco sobre su etiología. Hasta la fecha, se ha establecido la fisiopatología de la autoinmunidad de la célula  $\beta$  y se ha identificado un componente poligenético. Sin embargo, se sabe que existe un fuerte componente no hereditario que puede estar influido por factores causantes, precipitantes, pero también protectores<sup>43</sup>.

Las primeras hipótesis sobre la importancia de la contribución de los factores no genéticos en la etiología de la enfermedad, estaban apoyadas en el hallazgo de que solo existía una concordancia del 50% de diabetes entre gemelos monocigotos. Posteriormente, en una muestra no seleccionada de pares de gemelos, un estudio finlandés mostró concordancia aún más baja, alrededor del 20% en gemelos monocigotos y 5% en dicigotos<sup>44</sup>. Analizando parejas de gemelos mono y dicigotos, un estudio norteamericano demostró que hasta en el 79% la responsabilidad de la concordancia de la diabetes entre gemelos se debía a que éstos compartían el medio ambiente<sup>45</sup>.

Las diferencias de incidencia y tendencia de la DM1 entre regiones geográficas, entre sexos y diferentes grupos de edades descritas tanto en Europa como a nivel mundial, e incluso entre áreas del mismo país, sugieren la existencia de diversos factores medioambientales y que la forma de actuación de estos factores no es igual en todos los casos.

Un estudio británico reciente<sup>46</sup> muestra que el 18% de los diabéticos diagnosticados entre 1990-2001 son portadores de genotipo de riesgo HLA de clase II, frente al 25% de los diagnosticados entre 1939 y 1965. Estos hallazgos indican que el nivel de susceptibilidad genética ha descendido a lo largo del tiempo y el medio ambiente se ha transformado en más permisivo y favorable para desarrollar DM1.

Se comentan seguidamente los principales factores medioambientales estudiados que se han implicado en el desarrollo de la DM1:

- Factores nutricionales

Existe evidencia de la importancia de los factores dietéticos en la etiopatogenia de la diabetes. Entre ellos, diferentes nutrientes, aditivos alimentarios acompañantes y agentes tóxicos se han asociado con el incremento de la DM1.

La mayoría de las investigaciones realizadas en nutrición sobre la etiología de la DM1 se han basado en estudios animales y comparaciones ecológicas, generando hipótesis difícilmente probadas. Así la alimentación del recién nacido y lactante ha sido debatida en muchas publicaciones, pero con resultados poco concluyentes.

La mayoría de estudios hasta la fecha, se han centrado en el análisis de factores dietéticos aislados: lactancia materna, leche de vaca, cereales, aceite de hígado de bacalao, vitamina D, etc., pero sin analizar la alimentación global que sigue el niño previamente al diagnóstico, en relación con el riesgo de DM1.

- *Lactancia materna y leche de vaca*

Desde hace años se viene considerando que la lactancia materna influye en la protección del desarrollo de la DM1. Está demostrado que la lactancia materna protege al lactante, al aportar IgA y otros anticuerpos, contra ciertas infecciones entéricas que incrementan la permeabilidad intestinal para algunas macromoléculas que pueden desencadenar autoinmunidad (proteínas de la dieta o virales) en épocas precoces de la vida.

No hay consenso sobre el efecto que tiene la lactancia en el desarrollo de la diabetes. Se han publicado muchos artículos a este respecto que han despertado un interés científico y social. Aunque algunos estudios retrospectivos han mostrado una pequeña reducción en el riesgo de DM1 en los que se alimentaban con leche materna, la mayoría de los estudios prospectivos no lo han demostrado salvo un estudio sueco<sup>47</sup>. Sin embargo, los niños que seguían con leche materna en el momento de introducir los cereales, tenían menos riesgo de desarrollar autoinmunidad. Estos hallazgos sugieren un papel protector entre la relación dieta y DM1<sup>48</sup>.

La mayoría de estudios prospectivos no han mostrado una asociación causal entre el consumo precoz de leche de vaca en recién nacidos y el desarrollo de DM1. Los estudios en niños que consumen leche de vaca no han demostrado mayor desarrollo de autoinmunidad<sup>47</sup>, sin embargo, parece que en aquéllos que consumen grandes cantidades de leche y tienen autoinmunidad positiva, se podría precipitar el desarrollo de la enfermedad<sup>49</sup>.

- *Vitamina D*

La vitamina D, además del papel fundamental que desempeña en la regulación del metabolismo del calcio, posee un efecto modulador del sistema inmune e induce la secreción de la insulina. Uno de los primeros estudios publicados sobre la asociación entre suplementos de vitamina D en la infancia y el riesgo de DM1 se llevó a cabo en el estudio EURODIAB<sup>11</sup> con la participación de siete países europeos. El análisis multivariante de este estudio multicéntrico de casos y controles demostró una reducción del 33% del riesgo de DM1 en los niños que habían recibido suplementos de vitamina D durante el primer año de vida. Un estudio noruego, publicado un año más tarde, demostró una disminución de diabetes en los hijos cuyas madres habían recibido suplementos de aceite de hígado de bacalao durante el embarazo, mientras que los datos sobre el efecto de la vitamina D ingerida por niños durante la infancia no mostraron resultados concluyentes<sup>50</sup>. El estudio de cohortes realizado en Finlandia, ajustado por indicadores sociales y antropométricos, demostró que el riesgo de desarrollar DM1 a la edad de 31 años disminuyó en más del 80% en los casos que habían recibido suplementos de forma regular durante el primer año de vida comparado con los que no lo habían tomado. Los niños diagnosticados de raquitismo durante el primer año de vida tuvieron tres veces más riesgo de DM1 comparados con la población general. Hay evidencias de que los niveles de vitamina D están disminuidos en el momento del diagnóstico de la DM1<sup>51</sup>.



Dos metanálisis retrospectivos han mostrado que el riesgo de desarrollo de DM1 en niños que fueron suplementados fue menor que en los que no fueron suplementados<sup>52,53</sup>. Sin embargo, dos ensayos clínicos con suplementación de vitamina D no han demostrado aumento en la secreción de insulina en pacientes con DM1 recién diagnosticada. Por lo tanto, a pesar del interés de evaluar el papel de la vitamina D para prevenir la autoinmunidad de la DM1, existe poca evidencia en estudios de cohortes en recién nacidos<sup>43,54</sup>.

- *Cereales*

Además de las proteínas de leche de vaca, el mayor o menor tiempo de lactancia materna casi siempre tiene relación con la introducción precoz de los suplementos alimentarios conteniendo gluten. En general, el primer contacto con el gluten suele ocurrir relativamente pronto, alrededor de los 6 meses de vida.

También se ha observado que el gluten juega un papel importante en la etiopatogenia de la DM1 basado en la estrecha asociación que existe entre DM1 y celiaquía<sup>55</sup> y la disminución de la prevalencia de la autoinmunidad de la DM1 tras dietas exentas de gluten en pacientes celíacos<sup>56</sup>.

Sería deseable, en un futuro próximo, poder llegar a averiguar los mecanismos mediante los cuales la nutrición podría hipotéticamente interactuar con la susceptibilidad genética individual, para que con una apropiada manipulación alimentaria se pudiera influir en la prevención de la diabetes.

- *Ácidos grasos poliinsaturados*

Los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente, los ácidos grasos omega 3, pueden afectar a la respuesta inflamatoria. En un estudio en Estados Unidos, la elevada ingesta de ácidos grasos poliinsaturados durante la infancia predijo bajo riesgo de autoinmunidad en los islotes pancreáticos<sup>57</sup>. Sin embargo, es conocido que el consumo de ácidos grasos omega 3 es bajo en algunas áreas del mundo (por ejemplo, India) con respecto a países occidentales, y, sin embargo, no se ha observado relación con el desarrollo de diabetes.

- Toxinas

Las toxinas de los alimentos o del agua pueden activar mecanismos autoinmunes en individuos genéticamente predispuestos, y la exposición a ciertas toxinas, podría resultar en muerte de las células de los islotes pancreáticos. En un estudio de casos y controles en Suecia, la diabetes tipo se relacionó con el elevado consumo de alimentos con alto contenido en nitrosaminas y nitratos y nitritos<sup>58</sup> y en el estudio ABIS, el agua de las familias de niños con DM1 tenía una mayor concentración de nitratos con respecto al de las familias control. Sin embargo, en un estudio alemán, las concentraciones de nitritos y nitratos del agua no se asociaron a autoinmunidad pancreática o a la progresión a diabetes<sup>59</sup>.

- Crecimiento

El elevado peso al nacer y el rápido aumento de peso de los 12 a 18 meses, han sido asociados a la aparición de DM1. La magnitud del efecto es modesta y la asociación se ha encontrado en países escandinavos, pero no en Estados Unidos o Alemania. La hipótesis planteada es que el aumento de peso conlleva insulinoresistencia en edades tempranas de la vida, que podría desencadenar fenómenos de autoinmunidad en las células beta del páncreas. Aunque existe poca evidencia para esta hipótesis, la insulinoresistencia y la glucotoxicidad podrían acelerar procesos de apoptosis en las células pancreáticas de forma directa o inducir la expresión de autoantígenos de las células beta en sujetos genéticamente predispuestos<sup>43</sup>.

- Infecciones virales

Varios virus, en especial los enterovirus, han estado implicados en la patogenia de la diabetes, tanto en estudios in vitro, como en modelos animales y humanos. Esta familia de virus ha demostrado tropismo por las células de los islotes pancreáticos tanto en estudios in vitro e in vivo, y se han detectado en células de los islotes pancreáticos de pacientes recientemente diagnosticados de DM1. Los hallazgos más recientes consistentes con infección por enterovirus al diagnóstico de la DM1 son: detección más frecuente inmunorreactividad a la proteína VP1 enteroviral en las células beta pancreáticas de los niños con diabetes tipo 1 en comparación con controles sanos de su misma edad y la expresión de VP1 en las células beta predispone a mayor apoptosis de dichas células. Sin embargo, si los enterovirus son desencadenantes de procesos autoinmunes en el páncreas, así como de promover la progresión a diabetes en individuos predispuestos, está todavía sin aclararse<sup>14,60,61</sup>.

- Microbiota intestinal

Esta investigación es una prueba más del papel que juega la microbiota en las enfermedades autoinmunes, sobre todo para controlar su desarrollo.

Algunas investigaciones han sugerido que la microbiota intestinal podría ejercer un efector protector frente al desarrollo de la diabetes tipo 1<sup>62</sup>, al igual que sucede con otras enfermedades. El sistema inmune ha desarrollado diversos mecanismos para detectar, defenderse e incluso destruir los microorganismos perjudiciales para el organismo, entre los cuales se incluyen los péptidos antimicrobianos naturales y las proteínas que atacan a las bacterias alterando su membrana celular. Existe un subtipo de péptidos antimicrobianos, las catelicidinas, que además de su función protectora también han mostrado habilidades inmunorreguladoras frente a varias enfermedades autoinmunes. Se cree que pueden estar implicadas en el control de la diabetes tipo 1. En un estudio en ratones, se observó que las células pancreáticas beta en roedores no enfermos producen catelicidinas y que, de forma sorprendente, esta producción se ve alterada en ratones diabéticos. Tras inyectar catelicidinas en ratones diabéticos en los que su producción era deficiente, se inhibía el desarrollo de la inflamación pancreática y, como consecuencia, se suprimía el desarrollo de enfermedad autoinmune. La producción de catelicidinas está controlada por los ácidos grasos de cadena corta producidos por las bacterias del intestino por lo que esto podría ser la causa de la deficiencia de catelicidina asociada con la diabetes ya que se ha observado que los ratones diabéticos tienen un menor nivel de ácidos grasos de cadena corta que los ratones sanos. Mediante la transferencia de parte de las bacterias intestinales de los ratones sanos a ratones diabéticos se lograron restablecer los niveles normales de catelicidina.

- Vacunas

Se ha especulado mucho sobre la influencia que podrían tener las vacunas en la puesta en marcha de la autoinmunidad pancreática, sin embargo, no se ha encontrado asociación con la autoinmunidad en pancreática o el desarrollo de DM1. Un metanálisis reciente de 23 estudios sobre 16 tipos de vacunas administradas en la infancia concluye que la vacunación no es un riesgo para el desarrollo de la enfermedad<sup>63</sup>. Por otra parte, al contrario se estudió si la vacuna de la tuberculosis con el bacilo Calmette-Guerin (BCG) en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1 podía preservar la función de las células beta pancreáticas, sin poder demostrar este efecto<sup>64</sup>.

- Teoría de la higiene

La teoría de la higiene se basa en que la incidencia de las enfermedades autoinmunes está aumentando debido a la disminución de las enfermedades infecciosas durante la infancia por la mayor higiene en la actualidad<sup>65</sup>. Sin embargo, estudios de cohortes prospectivos no han apoyado esta teoría.

Se ha hipotetizado que, en países desarrollados con mayor incidencia de diabetes, el aumento de la higiene y del acceso a la sanidad, resulta en una disminución de la respuesta inmune a enterovirus en mujeres embarazadas, lo que hace que el feto y el recién nacido tengan una mayor exposición a los enterovirus, desarrollando infecciones prenatales y en periodo perinatal. Aunque no se puede hablar de una relación causa-efecto en humanos, la diabetes inducida por infecciones virales en modelos animales se puede prevenir infectando a las hembras antes del embarazo con los mismos virus<sup>43</sup>.

#### **1.4. Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 1**

En la clasificación actual según la ADA 2017<sup>66</sup>, la DM1 se subdivide en dos subtipos:

- DM1 A o autoinmune (70-90%)

Enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico, el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena<sup>67</sup>.

- DM1 B o idiopática

Engloba a aquellos pacientes con parecidas o similares características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y

pronóstico. Es poco frecuente, se observa más en personas de origen africano o asiático. Pueden presentar episodios de cetoacidosis y existe un diferente grado de insulinopenia entre ellos<sup>68</sup>.

Alrededor del 5-15% de adultos diagnosticados de DM2 podrían tener DM1 con estudio de autoinmunidad positivo, por lo que la enfermedad estaría infradiagnosticándose<sup>2</sup>. Estaríamos hablando de la diabetes autoinmune diagnosticada en edad adulta por encima de los 30 años y con estudio de autoinmunidad positivo (Latent Autoimmune Disease of Adults-LADA)<sup>69</sup>, incluida dentro de la clasificación de DM1. El diagnóstico preciso de la enfermedad es crucial con el fin de proporcionar un cuidado adecuado al paciente y evitar la aparición de complicaciones, y la sospecha de cetoacidosis al diagnóstico de la diabetes aumenta claramente la supervivencia.

La Asociación de Diabetes Americana (ADA) en su documento de posicionamiento de 2017<sup>66</sup>, propone los siguientes criterios diagnósticos de la DM1:

- Síntomas de cardinales de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) con cifras de glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl, o diagnóstico como cetoacidosis diabética (CAD).
- Glucemia plasmática en ayunas ( $\geq 8$  h)  $\geq 126$  mg/dl.
- Glucemia plasmática a las 2 h en la prueba de sobrecarga oral de glucosa (con 75 g de glucosa)  $\geq 200$  mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5$  % [según método certificado por el National Glicohemoglobin Standardized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)].
- Los criterios b, c y d precisan confirmación en días diferentes, salvo en casos de hiperglucemia con descompensación aguda (criterio a).
- Constatación de una determinación positiva de títulos de autoanticuerpos séricos marcadores de destrucción inmune contra antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), anti-insulina (AAI), y/o anti la proteína glutamato descarboxilasa (GADA) al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad.

## 1.5. Tratamiento de la Diabetes tipo 1

El descubrimiento de la insulina en 1921-22 ha sido claramente el mayor hito terapéutico para la DM1. El mayor avance en este sentido ha sido el desarrollar análogos de insulina mediante tecnología recombinante<sup>31</sup>. Sin embargo, la administración de insulina exógena no siempre proporciona el control metabólico necesario para evitar las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular e hipoglucemias).

Justo después del diagnóstico de la DM1 y de la estabilización metabólica, algunos pacientes mantienen la capacidad de secretar insulina endógena (fase de luna de miel). Aunque esta secreción endógena es baja, es importante mantenerla porque se asocia a menor riesgo de desarrollo de retinopatía y a padecer hipoglucemias menos severas en fases más avanzadas de la enfermedad<sup>70</sup>.

La preservación de la secreción de insulina tras el diagnóstico de la enfermedad es un objetivo terapéutico en la actualidad, y puede conseguirse mediante el tratamiento insulínico intensivo con análogos de insulina en pauta bolo basal, el uso de nuevas tecnologías para la administración de la insulina (bomba de infusión subcutánea continua de insulina) o la inmunointervención en ensayos clínicos para frenar la destrucción de las células beta. El péptido C es secretado por las células beta en una relación 1:1 con la insulina, y al estudiar la concentración de péptido C tras el diagnóstico, se ha observado que la pérdida de péptido C es mayor el primer año de tratamiento que a partir del segundo. Se sabe también que los niños y adolescentes con DM1 pierden la capacidad de secreción endógena de insulina de forma más rápida que los adultos<sup>37</sup>.

### 1.5.1. Tratamiento insulínico

Con respecto al tratamiento de la DM1, la única opción terapéutica válida en el momento actual es la administración exógena subcutánea de insulina, junto con un control de la ingesta de hidratos de carbono en la dieta, la auto-monitorización de la glucemia capilar y la realización de ejercicio físico de manera controlada<sup>31</sup>.

El objetivo del tratamiento insulínico es conseguir mediante la administración de insulina exógena un patrón de administración lo más parecido al patrón de secreción endógeno de insulina (pauta intensiva de insulina).

El estudio DCCT<sup>71</sup> puso de manifiesto que el tratamiento intensivo de la DM1, consistente en la administración de múltiples dosis de insulina al día, el control frecuente de la glucemia capilar, la educación diabetológica y el contacto frecuente con el equipo diabetológico, era efectivo para controlar la glucemia y determinante para el retraso en la aparición y progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad tanto en adultos como en adolescentes. A los 4 años de la publicación de los resultados del DCCT, el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)<sup>72</sup> demostró, tanto en adultos como en adolescentes, que esta protección frente a las complicaciones crónicas se prolonga en el tiempo y que el mal control de la diabetes durante los primeros años de la enfermedad favorece el desarrollo de las mismas, incluso aunque se consiga más tarde mejorar el control metabólico. Posteriormente, el seguimiento de esta cohorte de pacientes ha seguido demostrando el efecto beneficioso y duradero de la terapia intensiva en la DM1 sobre el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares más de una década después, lo que se conoce como “memoria metabólica” además de objetivarse disminución de la mortalidad en los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo<sup>73</sup>. Todo ello apoya y reafirma la necesidad de un tratamiento intensivo de la DM1 desde el inicio de la enfermedad, tanto en la edad adulta como en la adolescencia, extendiéndose esta recomendación a edades más precoces siempre que se lleve a cabo de una manera segura sin incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Sin embargo, se ha observado que la terapia intensiva aumenta el número de hipoglucemias, presentes en la mayoría de los pacientes con DM1. A su vez el reconocimiento de los síntomas de la hipoglucemia disminuye cuando empeora el control metabólico. El reconocer estos síntomas se asocia con el número de los episodios de hipoglucemia severa padecidos, ya que su sintomatología puede pasar desapercibida o ser advertidos cada vez con mayor dificultad. El mayor peligro de una hipoglucemia es que sea asintomática o que la persona que la padece sea incapaz de reconocer sus síntomas.

Hasta ahora, la inyección subcutánea de insulina, ya sea en forma de múltiples dosis o por medio de un sistema de infusión continua de la misma, es la única vía eficaz y segura de administración de insulina de la que disponemos para llevar a cabo la terapia intensiva requerida en el manejo de la enfermedad<sup>74</sup>.

Se están investigando nuevas vías de administración de la insulina con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM1, sobre todo en la edad pediátrica.

Los análogos de insulina son moléculas de insulina modificadas artificialmente con el fin de conseguir un efecto lo más similar posible a la insulina humana y conseguir mejor control metabólico de la enfermedad. El objetivo de los análogos de insulina es la mejoría del control metabólico con reducción del riesgo de hipoglucemias en comparación con la insulina neutral protamina (NPH) logrando una mayor absorción y menor pico de insulina en sangre<sup>75</sup>.

- Tipos de análogos de insulina
- *Análogos de insulina basal (tabla 1)*

Simulan la secreción constante de insulina por parte del páncreas independientemente de la ingesta (mantiene la glucemia en ayunas y en los periodos interprandiales).

Los análogos de insulina basal Glargina (IGlar) U100 y Detemir (IDet) representan una gran mejoría en la optimización de la insulinización basal con respecto a NPH en cuanto a conseguir mejor control glucémico y disminuyendo el riesgo de hipoglucemias diurnas y nocturnas consiguiendo mejorar los niveles de glucosa en ayunas y disminuyendo la variabilidad glucémica. IDet además, se ha asociado a menor ganancia ponderal que NPH e IGlar. Ambas insulinas, que según los estudios de clamp euglucémico difieren en su perfil farmacocinético y farmacodinámico, muestran menor pico y mayor duración de acción con respecto a NPH<sup>75</sup>. Sin embargo, la insulina IDet se ha utilizado mayoritariamente en dos dosis diarias aportando menor ganancia ponderal mientras que IGlar se ha utilizado en una sola dosis mostrando reacciones en el lugar de inyección o en dos dosis diarias (fuera de indicación) por no aportar cobertura de acción las 24 horas del día<sup>76</sup>. Además, los análogos de insulina han mejorado la calidad de vida en los pacientes con DM1<sup>77</sup>.



Recientemente se han comercializado dos nuevos análogos de insulina basal con acción más prolongada y con menor variabilidad glucémica con respecto a IGlár U100 y a IDet: insulina Glargina U300<sup>78</sup> e insulina Degludec (IDeg)<sup>79</sup>.

- *Análogos de insulina rápida o prandial (tabla 2):*

Simulan la secreción insulínica pancreática en respuesta a la ingesta de alimentos (metaboliza la glucosa tras la ingesta de carbohidratos).

El tratamiento con pauta bolo-basal es la modalidad de tratamiento que más se ajusta a la secreción fisiológica de insulina.

**Tabla 1.** Insulinas Basales

Nombre	Comienzo de acción	Pico máximo	Duración	Variabilidad
<b>NPH</b> Insulatard Flexpen Humulina NPH	30-90 min	2-6 horas	8-12 horas	> 20 %
<b>NPL</b> Humalog Basal Kwikpen	1-2 horas	4-8 horas		> 3 %
<b>Glargina U100</b> Lantus Solostar Lantus Optiset	2-4 horas	4-20 horas	22-24 horas	<5 %
<b>Glargina U300</b> Toujeo Solostar	2-4 horas	Sin pico	Hasta 36 horas	<5%
<b>Detemir</b> Levemir Flexpen Levemir Innolet	1-3 horas	Sin pico	16-24 horas	< 5 %
<b>Degludec</b> Tresiba Flextouch	1-1,5 horas	Sin pico	Hasta 42 horas	<1%

**Tabla 2.** Insulinas Prandiales

Nombre	Comienzo de acción	Pico máximo	Duración	Variabilidad
<b>Rápida</b> Humulina Regular Actrapid Innolet	30 min	1-4 horas	4-6 horas	< 5 %
<b>Lispro</b> Humalog Kwikpen	15 min	1-3 horas	3-4 horas	< 5 %
<b>Aspártica</b> Novorapid Flexpen	15 min	1-3 horas	3-5 horas	< 5 %
<b>Glulisina</b> Apidra Solostar	10-15 min	1-3 horas	3-4 horas	< 5 %

- Formas de administración de la insulina exógena
- Administración *intravenosa* de insulina, introducida en 1974<sup>74</sup>.
- Administración *subcutánea* mediante uso de plumas o bolígrafos precargados con análogos de insulina basal y análogos de insulina rápida, y el uso de infusora continua de insulina (ISCI) o bomba de insulina, simulando el patrón de secreción de insulina endógena. Los beneficios incluyen disminución del número de inyecciones, aumento de flexibilidad, mejoría de la calidad de vida y reducción de la HbA1C asociada a la disminución del número de hipoglucemias con respecto a las múltiples dosis de insulina<sup>80,81</sup>. En los últimos años la terapia ISCI acoplada a la monitorización continua de glucosa ha supuesto un avance importante en el control metabólico, ofreciendo similar o mejor control de los pacientes, con disminución del número de hipoglucemias y mejoría de la calidad de vida<sup>82-84</sup>.
- Administración *inhalada* de insulina rápida recombinante Afrezza®: En un ensayo clínico fase III randomizado, abierto, multinacional, realizado en pacientes con diabetes tipo 1 ha demostrado la no inferioridad en disminución de HbA1c en comparación con insulina aspártica con menos riesgo de hipoglucemia y de aumento de peso. Los efectos adversos más comunes fueron la tos y la faringitis<sup>85</sup>.
- Administración *oral* de análogo de insulina (IN-105) (ensayos clínicos fase I y fase II): La insulina oral tiene las ventajas de mejorar la adherencia al tratamiento por parte del paciente, así como seguir una vía más fisiológica, accediendo al hígado a través de la vena porta, inhibiendo la producción hepática de glucosa. Sin embargo, dado que la insulina es una proteína, puede degradarse con el pH ácido del estómago y por la presencia de enzimas gastroduodenales, lo que le confiere una variabilidad inter e intraindividual importante, siendo su principal desventaja<sup>86</sup>.
- Administración de insulina mediante *sistemas de asa cerrada* (páncreas artificial)<sup>87,88</sup>.

- **Insulina Degludec**

Recientemente se ha comercializado en España la *insulina Degludec* (IDeg) que es un nuevo análogo de insulina ultralenta de 2ª generación<sup>89</sup>. La molécula de insulina Degludec mantiene la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, salvo la retirada de Treonina en la posición B30 y la adición de un ácido graso de 16 átomos de carbono que se une a la lisina de la posición B29 a través de un conector, que es el ácido glutámico. La IDeg se encuentra en un estado dihexamérico en el vial, y ha sido formulada para formar complejos multihexameros solubles que después de la inyección subcutánea producen depósitos de monómeros que son absorbidos lentamente por la circulación sanguínea. Este mecanismo de acción le confiere un perfil farmacocinético y farmacodinámico plano y estable, con una semivida de más de 25 horas, ofreciendo mucha mayor duración de acción con respecto a los análogos de insulina basal clásicos, hasta 42 horas, y disminuyendo de forma notable la variabilidad glucémica<sup>90,91</sup>.

Se administra una vez al día y permite una administración flexible a cualquier hora del día, lo que favorece la integración del tratamiento insulínico con las actividades cotidianas, lo que podría favorecer la adherencia al tratamiento y la mayor aceptación del mismo.

- Degludec en ensayos clínicos

Degludec se ha evaluado en un programa de desarrollo de gran magnitud, compuesto por dos programas de desarrollo clínico, BEGIN® y BOOST®, en los que participaron más de 11.000 personas de todo el mundo<sup>92</sup>.

La eficacia y seguridad de la insulina IDeg en DM1 se ha comparado con IGlár e IDet, mostrando IDeg un control glucémico comparable, pero con una menor tasa de hipoglucemias, especialmente de las hipoglucemias nocturnas, sugiriendo una mejoría de la tolerabilidad relacionada con su farmacocinética. En un ensayo clínico fase II en pacientes con DM1, IDeg en combinación con insulina aspártica reduce la incidencia de hipoglucemias nocturnas entre el 25 y 58% en comparación con IGlár e IDet (este efecto se ha observado de manera consistente en todos los ensayos clínicos)<sup>93</sup>.

No se han observado diferencias en cuanto al peso en comparación con IGLar, pero favorable para IDeg en los ensayos clínicos en comparación con IGLar o IDeg. Además, la IDeg ha conseguido mejorar también la calidad de vida de los pacientes en los ensayos clínicos<sup>94</sup>. Un sub-estudio evaluó la calidad de vida de los pacientes según la encuesta de salud SF-36, observándose una mejora significativa de la función social y de salud mental de los pacientes a los que se les había administrado la combinación con IDeg, atribuible a la disminución en las hipoglucemias<sup>95</sup>.

Se han realizado ensayos clínicos fase III en pacientes con DM1. El estudio aleatorizado, controlado, paralelo, abierto y multicéntrico *BEGIN Basal-Bolus Type 1* evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de la insulina Degludec o Glargina durante 52 semanas de seguimiento<sup>96</sup>. Se aleatorizaron 629 pacientes adultos con DM1 en una ratio 3:1 a recibir el nuevo análogo de insulina Degludec o a recibir Glargina U100 una vez al día, ambos combinados con insulina Aspart durante las comidas. Los resultados mostraron la no inferioridad de IDeg en el control de la glucemia, con una tasa similar de episodios de hipoglucemia en los dos grupos, siendo la tasa de hipoglucemia nocturna significativamente menor en el grupo tratado con IDeg. La incidencia de efectos adversos graves y no graves fue similar en los dos grupos. El ensayo *SWITCH 1*, estudio aleatorizado, doble-ciego, cruzado y de tratamiento por objetivo, se diseñó específicamente para investigar el beneficio en términos de hipoglucemia que aportaba IDeg en comparación con la IGLar U100 a los pacientes con diabetes tipo 1 que presentaran al menos un factor de riesgo de hipoglucemia. Degludec demostró una reducción significativa en la tasa de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con Glargina U100 de forma estadísticamente significativa. La reducción en las tasas de la hipoglucemia total (6%), nocturna (25%) y grave (26%) también fueron significativas para el periodo total del estudio<sup>97</sup>.

Hasta la fecha se ha considerado indispensable mantener una hora fija de inyección de la insulina basal a diario para conseguir una glucemia estable. Disponer de una mayor flexibilidad para la administración de la insulina basal puede representar en los pacientes diabéticos una ventaja añadida, ya que les permitiría amoldar el momento de la inyección a sus necesidades individuales a lo largo del día. Se comprobó la eficacia de esta insulina así como la disminución de la tasa de hipoglucemias nocturnas en el ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico, *BEGIN Flex Type 1*, donde la IDeg se administraba siguiendo una pauta flexible con intervalos de administración entre 8 y 40 horas<sup>98</sup>.

Según los resultados de los estudios comentados, parece que la dosis de IDeg que se precisa es menor con respecto a IGLar e IDet, llegando a disminuir hasta un 20% la dosis de insulina basal.

En cuanto a la mitogenicidad de la molécula, parece que tiene una baja afinidad por el receptor IGF-1 y por lo tanto un bajo poder mitogénico en estudios in vitro, cuyo beneficio clínico está por demostrarse<sup>91</sup>.

Hay pocos ensayos clínicos con insulina Degludec que hayan estudiado cómo afecta esta insulina a la calidad de vida relacionada con la salud. Uno realizado por Home y colaboradores<sup>95</sup>, en pacientes con DM1, utilizando el test SF-36 (Short Form 36 Health Survey), en el que se demuestra que la insulina Degludec mejora, de forma estadísticamente significativa, tras 16 semanas de tratamiento, la puntuación en el componente mental del test, en comparación con insulina Glargina U100. Esta diferencia es atribuible a diferencias en el dominio del funcionamiento social y en el dominio de la salud mental que demuestran el beneficio de insulina Degludec frente a insulina Glargina U100. En cuanto a la puntuación en el componente físico, no hay diferencias con las dos insulinas, probablemente porque en el ensayo, al ser un estudio “treat to target”, no se observaron diferencias en el control glucémico. Para encontrar dichas diferencias, la diferencia en el control glucémico tendría que ser grande o prolongada en el tiempo, para que afectara al dominio físico. Es probable que esta mejora de puntuación en el dominio mental se deba a la disminución de hipoglucemias, fundamentalmente nocturnas, que ha demostrado la utilización de esta insulina en comparación con insulina Glargina U100. Resultados similares a favor de IDeg se han encontrado en el metanálisis de 3 ensayos clínicos, de entre 26-52 semanas, del programa Begin realizado por Freemantle<sup>99</sup>. Este metanálisis mostró que pacientes con los DM2 que iniciaban tratamiento con IDeg mejoraban numéricamente en todos los dominios de la escala de calidad de vida SF36, en comparación con insulina Glargina, siendo las diferencias estadísticamente significativas para la puntuación de dolor corporal, y dentro de las dimensiones mentales, de la vitalidad.

- Degludec en práctica clínica real

Existen algunos estudios en práctica clínica real (PCR), la mayoría de ellos realizados en población japonesa, donde se corroboran los datos de eficacia y seguridad de insulina Degludec descritos en los ensayos clínicos, ninguno hasta la fecha realizado en España.

En vida real, el nuevo análogo de insulina ha demostrado disminuir el número de hipoglucemias nocturnas y severas<sup>100,101</sup>, con menores requerimientos de insulina<sup>100,102</sup>. A diferencia de los ensayos clínicos, IDeg ha demostrado disminuir HbA1C con respecto a insulina Glargina U100 y Detemir<sup>101,103</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio en PCR realizado en 29 pacientes con DM1 a los que se cambia su tratamiento de insulina basal por insulina Degludec donde se ha demostrado que IDeg mejora la satisfacción del paciente con el tratamiento y disminuye el miedo del paciente a las hipoglucemias<sup>104</sup>.

### **1.5.2. Tratamiento no insulínico**

- *Trasplante de islotes pancreáticos*

Es el único tratamiento capaz de restaurar la secreción de insulina a través de la infusión de células beta pancreáticas. Está indicado en pacientes con diabetes lábil, que se define por la presencia de variaciones significativas de la glucemia a lo largo del día (generalmente mayores a 200 mg/dl), que empeoran de forma significativa la calidad de vida, y/o en pacientes con hipoglucemias desapercibidas<sup>105,106</sup>.

- *Trasplante de páncreas-riñón*

Es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal terminal, con el fin de conseguir mejorar el control metabólico y evitar complicaciones crónicas en el futuro. No se indica el trasplante de páncreas aislado debido a la elevada morbilidad que supone<sup>107,108</sup>.

## **1.6. Barreras para un adecuado tratamiento. Repercusión de la diabetes en la calidad de vida**

### **1.6.1. Barreras para el adecuado tratamiento de los pacientes con DM1**

Existen diferentes situaciones que hacen que el paciente con DM1 incumpla el tratamiento lo que conlleva un peor control metabólico y riesgo de aparición de complicaciones. Con frecuencia, la complejidad y la falta de flexibilidad de las pautas de insulina, el rechazo del paciente ante la administración de múltiples dosis de insulina y el miedo a presentar hipoglucemias repercuten en la adherencia y en la eficacia del tratamiento, así como en la calidad de vida relacionada con la salud<sup>94,109</sup>.

Las principales barreras terapéuticas<sup>110</sup> serían:

- Regímenes insulínicos complejos y poco flexibles.
- Miedo a las inyecciones.
- Necesidad de automonitorización diaria de la glucemia.
- Necesidad de toma constante de decisiones.
- Episodios de hiperglucemia y preocupación por la posibilidad de desarrollar complicaciones crónicas a largo plazo.
- Miedo a las hipoglucemias.
- Miedo a las posibles complicaciones crónicas a largo plazo.
- Sentirse “quemado” por el constante sacrificio que supone la enfermedad a diario en la vida de los pacientes



### **1.6.2. Repercusión de la DM en la calidad de vida de los pacientes y en la satisfacción con el tratamiento.**

#### **1.6.2.1. Calidad de vida**

La DM influye de manera negativa en los resultados de los test de calidad de vida y en los test de calidad de vida relacionada con la salud<sup>111</sup>.

Se han realizado varios estudios evaluando estos parámetros en jóvenes y adolescentes con DM1, sin embargo, hay pocos en adultos. En 1993, Parkerson y colaboradores, pusieron de manifiesto que el estado civil, las relaciones sociales y la presencia de comorbilidades se asociaban a la CVRS<sup>112</sup>. Un estudio realizado en 397 pacientes con DM1 reportó que el sexo femenino, la larga duración de la enfermedad, la presencia de complicaciones, el tener más de un episodio de hipoglucemia al mes, así como realizar escasa actividad física, se asociaba a tener peor CVRS<sup>113</sup>. Otro estudio demostró que el sexo femenino, la obesidad, las complicaciones y las comorbilidades de los pacientes con DM1 se asociaban a peor CVRS en 784 adultos con DM1<sup>114</sup>. En 2011, Imayama y colaboradores compararon pacientes con DM1 y DM2 sin encontrar diferencias en los scores de los test que evaluaban la CVRS y la satisfacción en su vida. Encontraron que el tipo de personalidad, el número de comorbilidades, el IMC, el hábito tabáquico y la actividad física se asociaban con la CVRS, mientras que el estado civil y el tipo de personalidad con la satisfacción vital. La única diferencia entre los pacientes con DM1 y DM2 en este estudio que influyera en la CVRS fue la edad. Recientemente, también se ha demostrado que el mal control glucémico, medido con la HbA1c tiene un impacto negativo en la calidad de vida, así como la presencia de hipoglucemias desapercibidas, presentes hasta en el 20% de pacientes con DM1, que pueden provocar ansiedad, y como consecuencia, influir negativamente en la CVRS<sup>115</sup>. No existe, sin embargo, suficiente evidencia para decir que la variabilidad glucémica influye de manera negativa en la CVRS<sup>116</sup>.

La diabetes no controlada, ya sea por hipoglucemias frecuentes o por la presencia de complicaciones a largo plazo, puede afectar a todos los dominios de la vida de una persona: físico, emocional, práctico y social.

Por lo general, en pacientes con DM1 descontrolada puede haber una interconexión de la afectación de los diferentes dominios<sup>117</sup>:

- *Dominio físico*

La mayoría de estudios concluyen que la diabetes mal controlada puede ocasionar sensación de malestar físico o enfermedad cuando los niveles de glucosa están altos o bajos, dificultad para mantener el peso deseado, disfunción sexual, cansancio o alteración cognitiva. La mayoría de los pacientes atribuyen estos problemas a las fluctuaciones en los niveles de glucemia, así como a la frustración psicológica de tener un mal control de la enfermedad. Otros problemas físicos derivados son: el pánico, la desorientación, la confusión, y la disminución del nivel de conciencia, también secundarios a fluctuaciones glucémicas.

También se conoce el impacto negativo de los efectos biológicos de la diabetes en las mujeres embarazadas, lactantes o mujeres con deseos genésicos. Las mujeres con mal control metabólico tienen miedo de tener un aborto o un hijo con macrosomía, así como preocupación porque su hijo pueda heredar la enfermedad. Las mujeres embarazadas asimismo están preocupadas porque las náuseas propias de la gestación influyan en su alimentación y en el tratamiento insulínico, y refieren que mantener los niveles de glucemia durante la gestación y el parto les supone una dificultad añadida. Después del parto, la lactancia y el volver a una situación de “normalidad”, supone volver a ajustar las dosis de insulina, lo que también es un reto añadido.

- *Dominio emocional*

Además del impacto en las emociones puntuales que puede tener el mal control metabólico de la enfermedad, el distrés diabético rara vez es tenido en cuenta por los profesionales sanitarios.

Una de las alteraciones emocionales más frecuentes es la ansiedad y miedo por poder desarrollar complicaciones crónicas: amputaciones, ceguera, fallo multiorgánico, disfunción eréctil e incluso muerte. Sin embargo, más frecuente, es el miedo a las hipoglucemias, que merece ser desarrollado más extensamente.

Además de lo comentado anteriormente, no hay que olvidar la frustración que sienten los pacientes cuando a pesar del esfuerzo, no consiguen los resultados deseados. Pueden llegar a sentirse culpables, impotentes y “fuera de la normalidad”. El cúmulo de todos estos sentimientos negativos, puede desembocar en depresión en algunos pacientes.

- *Dominio práctico*

El buen o mal control de la diabetes ejerce influencia en cómo los pacientes estructuran su vida. Muchos pacientes se adhieren a un estilo de vida rígido con una rutina rigurosa de autocontrol de glucemias, comidas, horarios, ejercicio con el fin de evitar episodios de hipo e hiperglucemia. Estas rutinas tan rígidas surgen de la intención de evitar complicaciones, pero pueden repercutir en la vida social y laboral de los pacientes. Es importante destacar la cantidad de planificación y organización que requiere un paciente con DM1 para controlar su enfermedad, desde el tiempo “perdido” de trabajo u ocio para las visitas médicas, el tiempo efectivo “perdido” como consecuencia de tener hipo e hiperglucemia, el tiempo necesario para comer, monitorizar las glucemias, administrarse la insulina, etc. Sin olvidar tampoco las consecuencias negativas que puede tener el presentar un episodio de hipoglucemia, como el daño a sí mismo o a terceras personas, el riesgo de tener un accidente cuando se conduce o utiliza maquinaria, etc. Muchos pacientes tienen de manera premeditada niveles de glucemia altos mientras trabajan, con el fin de que una hipoglucemia no pueda perjudicarles en su puesto laboral.

- *Dominio social*

La DM1 puede afectar a las relaciones interpersonales y sociales. Sentimientos de vergüenza, alienación, estigmatización y la incapacidad para participar en determinadas actividades sociales, son descritos por los pacientes.

También los familiares de los pacientes con diabetes viven las dificultades que conlleva el tener la enfermedad, aunque directamente no la padezcan.

En enfermedades como la Diabetes es muy importante medir los resultados de las actuaciones terapéuticas individuales e intervenciones de los sistemas de salud<sup>118</sup>.

Desde el punto de vista de los pacientes, son resultados relevantes los factores subjetivos, como la carga del autocuidado de la enfermedad, la capacidad funcional y la salud emocional y social; éstos pueden ser mejores predictores de resultados médicos (como la hospitalización y la mortalidad) que las propias mediciones biomédicas utilizadas (valores de la HbA1C y complicaciones crónicas).

Las personas con DM1 tienen peor calidad de vida cuando se comparan con la población general<sup>119</sup>. Las modificaciones en la calidad de vida de los pacientes con diabetes son, junto con las modificaciones en la morbilidad, los principales indicadores de resultados finales, muestran los beneficios producidos en la situación de salud o del bienestar de los pacientes, además de contribuir a las decisiones terapéuticas y de distribución de los recursos en la política de la salud. Por tanto, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) percibida por el paciente debe ser el objetivo más importante desde el punto de vista de los pacientes.

Los resultados informados por el paciente (RIP)<sup>120</sup> se han convertido en una herramienta relevante al valorar cualquier intervención sanitaria o tratamiento. El hecho de que los RIP se consideren entre las principales medidas de resultados viene avalado por la importancia que tiene la percepción del paciente sobre el estado de su enfermedad, las preferencias por las opciones de tratamiento disponibles y el impacto de la enfermedad en el bienestar y la CVRS. La efectividad de un tratamiento se relaciona con marcadores clínicos como con diversos RIP, dado que al ser el paciente el mayor afectado y sobre quién los efectos de la intervención o tratamiento repercuten en grado máximo, es quién en última instancia y a partir de su propia perspectiva, puede acabar definiendo prioridades sobre las opciones terapéuticas que se le ofrecen. Sin embargo, en menos del 20% de los ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo en pacientes diabéticos se han fijado como objetivos primarios los RIP.

Entre los RIP se incluye la evaluación de la calidad de vida y la evaluación de la satisfacción del paciente con el tratamiento que recibe o del que potencialmente podría beneficiarse. Son unas medidas de interés dado que pueden influir sobre la adherencia al tratamiento del paciente<sup>121</sup> e indirectamente sobre la efectividad de la intervención o el tratamiento<sup>122</sup>. Se estima que el nivel de cumplimiento del tratamiento en países con enfermedades crónicas en países desarrollados se sitúa en promedio en el 50%, siendo aún inferior en los países en vías de desarrollo.

Una baja adherencia comporta que el paciente no puede beneficiarse completamente de los beneficios que el tratamiento pueda reportarle.

#### **1.6.2.1.1. Evaluación de la calidad de vida**

La mejora asistencial ha dado paso a la valoración de la calidad de vida y de la CVRS. Se conoce de forma amplia que los pacientes con DM1 tienen peor CVRS que la población general y que una peor CVRS en estos pacientes se asocia con efectos adversos a largo plazo<sup>123</sup> y con un aumento de la mortalidad<sup>124</sup>. Durante la evolución de la diabetes pueden aparecer complicaciones crónicas que afectan a la esperanza de vida y a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. Los pacientes que reciben tratamiento con insulina presentan un mayor deterioro en la CVRS que aquéllos con dieta y ejercicio.

Hay poca información en CVRS en población con DM1 porque la mayoría de los estudios se han hecho en pacientes con DM2. En estudio realizado en España en pacientes con DM1, el mal control glucémico, el sexo femenino, el bajo nivel educativo y la presencia de complicaciones crónicas se asociaron a una peor calidad de vida<sup>125</sup>.

Existen diferentes términos, que se utilizan de forma similar sin ser sinónimos: estado de salud, calidad de salud, calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud. Es importante señalar que calidad de vida o calidad de salud no son sinónimos. El término calidad de vida es un concepto dinámico, altamente subjetivo y de naturaleza individual, y se define como “lo buena o mala que una persona siente que es su vida”<sup>126</sup>. Por otra parte, estado de salud o calidad de salud se refieren a cómo los pacientes sienten que es su salud (física y mental). La calidad de salud o calidad de vida no pueden utilizarse de la misma manera. Una salud o estado de bienestar alterados pueden ser interpretados como alteración en la calidad de vida, pero no necesariamente. Además, un excelente estado de salud no necesariamente conlleva implícito una excelente calidad de vida<sup>127</sup>.

La CVRS puede ser valorada mediante cuestionarios genéricos o específicos. Los genéricos valoran aspectos generales de la CVRS y son aplicables a distintas enfermedades, permitiendo comparar su impacto en la CVRS. Los específicos evalúan las dimensiones más relevantes para los pacientes con una determinada enfermedad o característica. Para pacientes con diabetes se han utilizado instrumentos genéricos, como puede ser el EQ-5D (Euro-QoL-5D) en el estudio UKPDS, como específicos, como puede ser el Es-DQoL (versión española del cuestionario Diabetes Quality of Life).

Existen diferentes test para evaluar la calidad de vida en población diabética:

- EuroQol-5D (EQ-5D)<sup>118,128</sup>

El EQ-5D está validado en población española y consta del sistema descriptivo (SD) y la escala visual analógica (EVA).

Es un instrumento genérico de medición de la CVRS que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías.

El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) (**Anexo 1**) y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general (**Anexo 2**). Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones, refiriéndose al mismo día que cumplimente el cuestionario. En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es «no (tengo) problemas»; con un 2 si la opción de respuesta es «algunos o moderados problemas»; y con un 3 si la opción de respuesta es «muchos problemas».

La combinación de los valores de todas las dimensiones genera números de 5 dígitos, habiendo 243 combinaciones “estados de salud” posibles, que pueden utilizarse como perfiles. Por ejemplo, un individuo que señale que no tiene problemas para caminar (1), no tiene problemas con el cuidado personal (1), tiene algunos problemas para realizar sus actividades cotidianas (2), tiene moderado dolor o malestar (2) y no está ansioso o deprimido (1), se ubica en el estado de salud 11221.

La segunda parte del EQ-5D es una EVA vertical de 20 centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud del individuo.

El índice de valores de preferencias para cada estado de salud se obtiene a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EQ-5D utilizando una técnica de valoración como el time trade-off. El índice oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos para el índice, correspondientes a aquellos estados de salud que son valorados como peores que la muerte. De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente o combinarse con los años de vida para calcular AVAC (años de vida ajustados por calidad), útiles como indicador del resultado de intervenciones y, si además se calculan costes, para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad.

Para calcular el valor de cualquier estado de salud, primero, se asigna el valor de 1 al estado 11111 (sin problemas de salud en ninguna dimensión). Si el estado es distinto al 11111, se resta el valor de la constante (**Tabla 3**). Posteriormente, si hay problemas de nivel 2 en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a cada dimensión. Se sigue el mismo procedimiento cuando hay problemas de nivel 3, aunque multiplicando previamente el valor de la dimensión con problemas por 2. Por último, el coeficiente que corresponde al parámetro N3 (un parámetro que representa la importancia dada a problemas de nivel 3 en cualquier dimensión) se resta una sola vez cuando existe al menos una dimensión con problemas de nivel 3.

Por ejemplo, en el caso del estado de salud 13111 se partiría del valor 1 y se restaría la constante y 0,2024 ( $0,1012 * 2$ ) por haber problemas de nivel 3 en la dimensión de cuidado personal (**Tabla 3**). Además, se le restaría el parámetro N3, lo que finalmente daría un índice de 0,4355 ( $0,4355 = 1 - 0,1502 - 0,2024 - 0,2119$ ).

El uso de estas técnicas permite tener en cuenta que una mejoría en la dimensión de dolor puede no tener el mismo valor para los entrevistados como una mejoría de igual magnitud en la dimensión de movilidad, por ejemplo. Precisamente, y como se puede apreciar en la tabla 1, el hecho de restar 0,0897 de 1 cuando existe cualquier problema en la dimensión de movilidad comparado con la necesidad de restar 0,0596 cuando se trata de un problema de dolor indica que, al menos en la población española, se da más importancia a los problemas de movilidad que a los problemas de dolor.

**Tabla 3.** Coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EQ-5D en España.

Parámetro	Coeficiente
Constante	0,1502
Movilidad	0,0897
Cuidado personal	0,1012
Actividades cotidianas	0,0551
Dolor/malestar	0,0596
Ansiedad/Depresión	0,0512
N3	0,2119

Adaptado de Badía et al, 1999<sup>129</sup>.

El EQ-5D se desarrolló inicialmente para ser autoadministrado, es decir, para que el propio sujeto leyera, interpretara y respondiera los enunciados de los ítems de un cuestionario. Este es el modo de administración preferido en estudios clínicos. Sin embargo, el instrumento también se puede administrar en forma de entrevista personalizada o en entrevistas telefónicas, con cambios menores en las instrucciones de administración y la formulación de las preguntas, y se ha descrito que existen pocas diferencias en las puntuaciones obtenidas con los dos modos de administración.



Es importante destacar que el EQ-5D es muy útil como instrumento para la medición del estado de salud y de los resultados en salud en el ámbito poblacional, aunque no tiene suficiente sensibilidad para la medición de la salud o el seguimiento de pacientes individualmente, ni se trata de un instrumento de cribado o diagnóstico.

Para la medición de la CVRS en condiciones habituales de práctica clínica en atención primaria, el EQ-5D presenta numerosas ventajas. Una de las más destacables es que se trata de un instrumento muy corto y sencillo de rellenar. El tiempo de administración es de aproximadamente 2-3 minutos. La sencillez de uso probablemente repercuta positivamente en la cantidad y calidad de los datos recogidos, con menor número de respuestas perdidas o equivocadas. Desde su adaptación en España, el EQ-5D ha sido probado en numerosos estudios que permitieron medir sus propiedades psicométricas (validez, fiabilidad, sensibilidad al cambio), obtener normas poblacionales de referencia, así como los índices de los valores poblacionales. Otra ventaja del EQ-5D es que se ha probado en varias patologías y ello ha permitido comprobar la validez del instrumento en diferentes grupos, alertándonos por ejemplo respecto a posibles problemas del instrumento en determinadas poblaciones. Como se ha señalado anteriormente, el EQ-5D también se ha mostrado sensible a los cambios en el estado de salud en varios grupos de pacientes, lo cual es de gran importancia si se pretende medir los resultados en calidad de vida en atención primaria a lo largo del tiempo.

A la hora de presentar los resultados obtenidos con el EQ-5D existen varias posibilidades, y la manera óptima de presentar los resultados dependerá de la parte del instrumento (sistema descriptivo, EVA o índice) en cuestión.

Para el sistema descriptivo el análisis más sencillo es la descripción por dimensiones mediante proporciones de individuos con problemas, ya sea en porcentajes de los niveles de gravedad en cada dimensión o bien agregando los niveles 2 y 3 para dar dos categorías de pacientes, con y sin problemas, en una determinada dimensión.

Esta información también puede darse por subgrupos de población comparando las distribuciones por grupos con determinadas características (p.ej., sexo, grupos de edad, grupos bajo intervención frente a población general, etc.).

En el caso de la EVA, el valor otorgado al estado de salud global es una medida cuantitativa que permite comparar medias o medianas entre grupos y cambios en el tiempo (por ejemplo, antes y después de cierto tiempo de iniciado un tratamiento o intervención). El uso de medias o medianas, así como de las medidas de dispersión correspondientes, dependerá de la distribución de las puntuaciones, encontrándose una distribución relativamente sesgada en poblaciones más sanas y menos sesgada en poblaciones menos sanas. Es también posible categorizar las puntuaciones obtenidas con la EVA en forma de una escala cualitativa de 5 categorías.

Finalmente, los valores de preferencia incorporados en el índice del EQ-5D pueden utilizarse solos, como modo de resumen de los estados de salud, o pueden combinarse con datos de supervivencia para calcular los AVAC. Además, estos valores de preferencia pueden combinarse también con datos sobre el uso de recursos asociados a una determinada intervención sanitaria, en estudios de coste-efectividad o coste-utilidad. La selección de uno u otro tipo de análisis dependerá tanto de los objetivos como del enfoque del estudio.

Como cualquier instrumento de CVRS, el EQ-5D presenta desventajas además de ventajas. En muestras de la población general se ha comprobado la existencia de un efecto techo relativamente importante en el sistema descriptivo del EQ-5D. Esto significa que una parte importante de estas poblaciones puntúan el máximo (11111) en esta parte del instrumento. Este hallazgo es por otra parte normal, dado que es esperable que en muestras representativas de la población general la mayor parte de los individuos tengan una buena salud. Otro estudio realizado en atención primaria detectó que aproximadamente un 33% de los pacientes que respondieron al EQ-5D estaban en el estado de salud 11111. A pesar de ello, los autores de este estudio aún recomendaron el uso del instrumento por sus características de rapidez y sencillez, aunque comentaron que los investigadores deben ser conscientes de esta potencial debilidad del instrumento en estos pacientes.

Estos comentarios subrayan el hecho de que el EQ-5D es un instrumento genérico de CVRS y por tanto su capacidad discriminativa y su sensibilidad, en relación a un instrumento específico de CVRS, será inferior. Los autores del EQ-5D siempre han sido conscientes de esto y, por tanto, desde el principio, han recomendado que el EQ-5D se utilice junto con un instrumento específico de CVRS siempre que sea factible y cuando se requieran unos índices altos de poder discriminativo y/o de sensibilidad al cambio.

- Versión española del SF-36<sup>130</sup>

El SF-36 es un cuestionario genérico de salud, utilizado en investigaciones médicas, de salud mental y, en general, en investigaciones relacionadas con la salud. Ofrece una perspectiva general del estado de salud de la persona con la ventaja de que es fácil y rápido de rellenar, a la vez que también es sencillo de evaluar. A la vez, al permitir valorar numéricamente diferentes aspectos en relación a la salud de la persona, se convierte en una herramienta excelente para cualquier investigación relacionada con la salud.

Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario. Estas preguntas se agrupan y miden en 8 apartados que se valoran independientemente y dan lugar a 8 dimensiones que mide el cuestionario:

- Funcionamiento Físico.
- Limitación por problemas físicos.
- Dolor corporal.
- Funcionamiento o rol social.
- Salud mental.
- Limitación por problemas emocionales.
- Vitalidad, energía o fatiga.
- Percepción general de la salud.

Han aparecido 2 versiones de este cuestionario. Siendo muy parecidas entre sí, aunque la versión 2 incorpora mejoras. Las preguntas del cuestionario piden respuestas relacionadas con el mes anterior. Sin embargo, tanto para la versión 1 y como para la versión 2 hay una adaptación (llamada versión aguda), cuya diferencia radica en que pide las respuestas con relación a la semana anterior.

Este cuestionario se ha empleado de forma individual, colectiva y, en ocasiones, se ha utilizado por vía telefónica. Hay 2 formas de evaluar el cuestionario. La más avanzada exige un cálculo más complejo. La forma sencilla permite hacer los cálculos con una simple calculadora.

Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones del SF-36 oscilan entre los valores 0 y 100. Siendo 100 un resultado que indica una salud óptima y 0 reflejaría un estado de salud muy malo.

Existen versiones simplificadas del SF-36 en las que se reducen el número de preguntas.

- Es-DQOL<sup>131</sup>

Es la versión española del DQOL o Diabetes Quality of Life, elaborado por el grupo del DCCT, aplicado en un estudio clínico, multicéntrico, aleatorizado y diseñado para evaluar los efectos de un tratamiento intensivo en pacientes con diabetes tipo 1 sobre la calidad de vida.

Este cuestionario específico consta de 46 preguntas distribuidas en 4 dimensiones:

- Satisfacción (15 preguntas).
- Impacto (20 preguntas).
- Preocupación social/vocacional (7 preguntas).
- Preocupación relativa a la diabetes (4 preguntas).

Las respuestas se gradúan sobre una escala de tipo Likert de 5 puntos. En la versión española se han eliminado 3 preguntas de la subescala “impacto”, que mejora su fiabilidad y su interpretación con el beneficio añadido de una mayor claridad para los pacientes.

Precisa de 20-30 minutos para contestarse<sup>132</sup>.

### 1.6.2.2. Satisfacción con el tratamiento

- Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)

Es un instrumento recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Diabetes (FED), y fue diseñado para medir la satisfacción (versión estado, “s”) y el cambio en la satisfacción (versión cambio “c”) con el tratamiento para la DM en enfermos con DM1 y DM2.

Mide la satisfacción del paciente con el tratamiento, antes y después de la realización de las intervenciones del tipo de cambio de régimen rígido de insulina a régimen flexible, de antidiabético oral a régimen insulínico, cambios en la insulina basal o rápida, cambio de insulina humana a análogos de insulina, e intervenciones educativas y de entrenamiento<sup>133,134</sup>.

El DTSQ ha sido validado en población española<sup>122</sup>. La versión estado del cuestionario (DTSQ-s) (**Anexo 3**) se utiliza para evaluar la satisfacción con el tratamiento para la DM y la frecuencia percibida de hiper e hipoglucemias en un momento determinado del tiempo. Estudios realizados con esta versión del cuestionario muestran un elevado porcentaje de pacientes que obtienen las puntuaciones máximas del mismo, limitando la capacidad del cuestionario para detectar mejoras en la satisfacción o distinguir entre grados de satisfacción longitudinal<sup>135</sup>. A tal efecto, se dispone de una versión alternativa, la versión cambio (DTSQ-c) (**Anexo 4**), que evalúa igualmente la satisfacción del paciente con el tratamiento para la DM que recibe, pero en forma de cambios percibidos respecto al marco de referencia. Se recomienda que se administren ambas versiones del cuestionario conjuntamente para poder evaluar el grado de satisfacción con el tratamiento, así como los posibles cambios producidos longitudinalmente<sup>122,136,137</sup>.

### **1.6.3. La hipoglucemia como factor limitante de buena calidad de vida y de la satisfacción con el tratamiento**

La hipoglucemia es una complicación aguda del tratamiento insulínico y es un hecho en la vida del paciente con DM1. Se considera hipoglucemia cuando los niveles de glucosa son inferiores a 70 mg/dl, siendo la mayoría de ellas leves. Se denomina hipoglucemia severa cuando el paciente precisa de la ayuda de terceras personas para resolverla<sup>138</sup>. La incidencia de hipoglucemia severa es de 115 episodios por 100 pacientes/año<sup>139</sup>.

La hipoglucemia provoca síntomas muy desagradables para el paciente que influyen negativamente en su calidad de vida. Estos síntomas incluyen manifestaciones derivadas de la actividad adrenérgica, con síntomas de alerta como sudoración, temblor, taquicardia y síntomas neuroglucopénicos, cuando los niveles de glucosa son más bajos, como visión borrosa, confusión, bajo nivel de conciencia, etc. Después de una hipoglucemia, el paciente se encuentra cansado y desorientado, y algunos pacientes tardan en recuperarse horas e incluso días<sup>139,140</sup>.

La hipoglucemia severa puede suponer una amenaza física importante (pérdida de conocimiento, coma y muerte) y puede tener consecuencias negativas desde el punto de vista psicosocial (dependencia de terceras personas, alteraciones en el humor o en el comportamiento, evitación de actividades sociales o laborales, accidentes, daño físico, etc.). Alrededor del 22% de personas con DM1 de <5 años de evolución experimenta al menos un episodio de hipoglucemia severa, aumentando este porcentaje al 46% en aquéllos que padecen la enfermedad hace >15 años<sup>141</sup>, lo que supone 1,5 episodios por persona-año. Recientemente se ha publicado el estudio HAT, realizado en 24 países, que incluye 27585 pacientes, de los cuales 8022 son DM1, realizado de forma retrospectiva y prospectiva. Dicho estudio revela que el 83% de los pacientes con DM1 experimenta algún grado de hipoglucemia en el periodo prospectivo del estudio (4 semanas), mientras que en el periodo retrospectivo de 6 meses, la tasa de hipoglucemia total fue de 73,3, de hipoglucemia nocturna de 11,3% y de hipoglucemia severa de 4,9 episodios/paciente-año<sup>142</sup>. Sin embargo, la hipoglucemia severa tiene una distribución asimétrica, con una minoría de pacientes experimentando la mayor parte de los episodios de hipoglucemia severa.

La hipoglucemia leve tiene una prevalencia entre los sujetos con DM1 en un mes del 40%, con una media de 1,8 episodios por persona a la semana<sup>143</sup>. Durante el DCCT, la mitad de los episodios de hipoglucemia tuvieron lugar por la noche<sup>73</sup>. De los que suceden durante el día, alrededor de 1/3 son asintomáticos. Estudios recientes sugieren que 1 de cada 4 pacientes con DM1 tienen alterada la capacidad de percibir las hipoglucemias, lo que se multiplica por 6 el riesgo de padecer hipoglucemias severas<sup>144</sup>. Las hipoglucemias son más frecuentes en pacientes con DM de larga evolución y también, en el caso de los pacientes con DM2, se asocian con la mayor duración del tratamiento insulínico<sup>142</sup>.

El miedo a padecer hipoglucemias es un fenómeno ampliamente reconocido entre los pacientes con DM1<sup>145</sup>. Aunque un miedo razonable a padecer la hipoglucemia puede ayudar al buen control y a modificar conductas, el miedo desproporcionado puede tener consecuencias emocionales negativas y serias para algunos pacientes con DM1<sup>146</sup>. El miedo a la hipoglucemia tiene además consecuencias negativas en el control metabólico de la diabetes porque lleva al paciente a administrarse dosis de insulina insuficientes o a ingerir exceso de carbohidratos, ocasionando hiperglucemia que a la larga se asocia al desarrollo de complicaciones crónicas en un futuro. Asimismo, los pacientes con episodios de hipoglucemia de repetición y con mayor variabilidad glucémica tienen peor perfil de aterosclerosis preclínica que aquéllos que no las padecen<sup>147</sup>. También se ha relacionado la preocupación por las hipoglucemias con una disminución en la calidad de vida<sup>148</sup>.

Se han identificado algunos factores de riesgo para el desarrollo del miedo a padecer hipoglucemias. Parece que las mujeres pueden experimentar más miedo a las hipoglucemias que los hombres, presentando más síntomas de ansiedad. El principal factor asociado al miedo a tener hipoglucemias es haberlas tenido con anterioridad<sup>149</sup>, siendo las personas con episodios previos más frecuentes o con los episodios más severos las que mayor miedo tienen<sup>146,150</sup>. También el hecho de haber tenido hipoglucemias severas se asocia a tener más miedo de padecerlas nuevamente<sup>142</sup>. Otro estudio demostró que aquellos pacientes en tratamiento insulínico de más tiempo de evolución, tienen más miedo a padecerlas. En cuanto a las manifestaciones psicológicas, el miedo a las hipoglucemias se asocia a ansiedad y a trastornos de la personalidad de tipo neurótico.

Asimismo, las personas con síntomas depresivos son más vulnerables para desarrollar miedo a la hipoglucemia<sup>149</sup> y viceversa, mientras que el sentimiento de soledad podría significar falta de apoyo social y como consecuencia contribuir al desarrollo del miedo a la hipoglucemia. Shi y colaboradores demostraron que el miedo a las hipoglucemias se asocia a peor estado de salud en general y a una peor calidad de vida, tanto física como mental<sup>151</sup>. Para evaluar el miedo que tiene el paciente con DM1 como consecuencia de sufrir hipoglucemias se ha utilizado el test Hypoglycaemia Fear Survey-HFS-II, publicada por primera vez en 1987<sup>152</sup>, en concreto una subescala de preocupación a padecer hipoglucemias y sus consecuencias, validada en población española<sup>118,153</sup> (**Anexo 5**). Las propiedades psicométricas de este test han sido demostradas<sup>153</sup>.

El HFS-II tiene dos subescalas, la del comportamiento y la de la preocupación. La subescala del comportamiento del test HFS-II describe los comportamientos que las personas con DM1 realizan para evitar las hipoglucemias y sus consecuencias, por ejemplo, mantener los niveles de glucosa en sangre por encima de 150 mg/dl, asegurarse siempre de estar rodeados de gente, limitar la práctica de actividad física, etc. La subescala de la preocupación del test HFS-II permite evaluar las preocupaciones que tiene el paciente como consecuencia de sufrir hipoglucemias, como por ejemplo la preocupación de padecer hipoglucemias estando solo, de sufrirlas mientras conduce, mientras duerme, el miedo a desmayarse en público, etc. Consta de 18 apartados valorados en una escala de tipo Likert de 5 puntos que va de 0 (nunca) a 5 (casi siempre), por lo que la puntuación total oscila de 0 (sin preocupación) a 72 (máxima preocupación).

### **1.7. Aspectos psicológicos en la Diabetes tipo 1**

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 desarrollan más frecuentemente problemas psicológicos, tales como ansiedad, depresión y trastornos de conducta alimentaria.

De hecho, es la depresión el trastorno psicológico más grave en estos pacientes. Mientras que la depresión mayor afecta al 6.7% de los adultos de más de 18 años en Estados Unidos, este porcentaje se duplica en la población con DM1<sup>154</sup>.



Sin embargo, además de la depresión, la ansiedad o los trastornos de conducta alimentaria, también se ha identificado el distrés o angustia, provocado por el simple hecho de padecer la enfermedad y/o por la complejidad de su tratamiento<sup>155</sup>.

Se ha demostrado que los pacientes con DM1 con problemas mentales derivados de la propia enfermedad pueden tener puntuaciones más bajas en los test de calidad de vida<sup>156</sup>.

Los trastornos psicológicos más frecuentes en población diabética son:

- *Distrés diabético*

El distrés diabético puede definirse como los problemas emocionales que una persona con diabetes experimenta derivados de la propia enfermedad<sup>157</sup>. La prevalencia oscila entre el 18-45%, y la incidencia entre el 38-48% sobre 18 meses. Se han identificado cuatro áreas de distrés en estos pacientes: carga emocional, distrés relacionado con el régimen terapéutico, el provocado por la relación con el médico y el distrés interpersonal. De hecho, es el distrés en los pacientes con DM1 ocurre más frecuentemente que la depresión, y está asociado con la mala adherencia al tratamiento, con el mal control glucémico a largo plazo<sup>148</sup>, con tasas más elevadas de complicaciones crónicas, así como con el empeoramiento de la calidad de vida. Es por tanto importante, identificar a aquellos sujetos con DM que padecen distrés para hacer en ellos una intervención más intensiva y global<sup>158</sup>.

- *Depresión*

La depresión es mayor en población con DM1 con respecto a población no diabética. Por lo general, los pacientes con síntomas depresivos son los que peor se adhieren a la dieta, al tratamiento farmacológico<sup>159</sup>, aumentando el coste en términos de salud y además, presentan un peor pronóstico<sup>160</sup>. La prevalencia de esta enfermedad está aumentando entre los individuos jóvenes con DM1<sup>161</sup>, así como la mortalidad entre los pacientes con diabetes, que es 9 veces mayor en el caso de las mujeres y 5 veces mayor en el caso de los hombres. Por lo general, los síntomas depresivos son más frecuentes en los primeros años tras el diagnóstico, después del periodo de “luna de miel” y a partir de los 10 años del diagnóstico<sup>162</sup>. La depresión puede asociarse con niveles elevados de HbA1c, la necesidad de monitorización de los niveles de glucosa

en sangre y la mayor probabilidad de desarrollar complicaciones crónicas<sup>163</sup>. La depresión es un factor predictor de hospitalización y muerte en pacientes con DM1 en comparación con otros factores como el control metabólico, el peso y la tasa de complicaciones<sup>164</sup>.

- *Ansiedad*

La ansiedad en los pacientes con DM1 puede suceder tanto al diagnóstico como con la aparición de complicaciones. La ansiedad provocada por el miedo a la hipoglucemia puede hacer que los pacientes tengan más elevados los niveles de glucosa en sangre, aumentando el riesgo de aparición de complicaciones crónicas<sup>165</sup>.

- *Trastornos de conducta alimentaria*

El trastorno por atracón, así como la restricción calórica, es más común en estos pacientes, y además, puede persistir durante muchos años. El hecho de desarrollar trastorno de conducta alimentaria en mujeres con DM1 se asocia a peor control glucémico, a mayores tasas de hospitalización, y a mayor frecuencia de desarrollo de retinopatía, neuropatía y muerte prematura si las comparamos con mujeres de la misma edad con DM tipo 1 pero sin trastorno de conducta alimentaria<sup>166</sup>.

La evidencia actual señala la importancia de la prevención de este tipo de desórdenes, fundamentalmente en los periodos de transición, como puede ser pasar de edad pediátrica a edad adulta, así como la necesidad de ofrecer un tratamiento psicológico apropiado<sup>165</sup>.



## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO**



El manejo clínico efectivo de la diabetes tiene como objetivo conseguir un buen control metabólico con el fin de reducir las complicaciones crónicas macro y microvasculares. Para ello, los pacientes deben administrarse insulina exógena que simule la secreción fisiológica de insulina endógena. Existen diferentes pautas, siendo la pauta bolo-basal en el paciente con DM1 la pauta de elección. Mejorar el tratamiento insulínico de los pacientes es fundamental para conseguir dicho control. Así, mejorar la percepción que el paciente tiene de su tratamiento es muy importante ya que existe clara evidencia de que, además de la diabetes per sé, dicho tratamiento impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente. Varios estudios han identificado la complejidad del régimen insulínico, el miedo a las inyecciones y el temor a las hipoglucemias como responsables de esta merma en la calidad de vida.

Con nuestro estudio queremos demostrar si tras el cambio terapéutico de insulina basal (IGlar o IDet), motivado por la presencia de hipoglucemias, a la nueva insulina basal (IDeg) -que ha demostrado reducir las hipoglucemias en DM1, especialmente las nocturnas, de forma significativa-, existe una disminución en la percepción del número de hiper e hipoglucemias y una mejoría en la satisfacción con el tratamiento, y consecuentemente, una disminución en las preocupaciones provocadas por las hipoglucemias y una mejoría <sup>125</sup> en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Por tanto, nuestra hipótesis de trabajo es:

- *Hipótesis nula*: el cambio terapéutico de insulina basal (IGlar o IDet) a IDeg por la presencia de hipoglucemias no modifica la calidad de vida, la satisfacción del tratamiento, la percepción en el número de hiper o hipoglucemias padecidas o la preocupación por padecerlas.
- *Hipótesis alternativa*: el cambio terapéutico de insulina basal (IGlar o IDet) a IDeg por la presencia de hipoglucemias sí modifica la calidad de vida, la satisfacción del tratamiento, la percepción en el número de hiper o hipoglucemias padecidas y la preocupación por padecerlas.



### **3. OBJETIVOS**





### **3.1. Objetivo principal**

- Evaluar, en práctica clínica habitual, en pacientes con DM 1 e hipoglucemias frecuentes, si el cambio terapéutico de insulina basal (IGlar o IDet) a IDeg modifica la satisfacción con el tratamiento y estudiar los factores asociados a dicha modificación.

### **3.2. Objetivos secundarios**

- Evaluar la percepción subjetiva de la frecuencia de hiper e hipoglucemias tras el cambio de insulina basal y los factores asociados al cambio en la percepción.
- Evaluar la preocupación del paciente a sufrir una hipoglucemia o sus consecuencias tras el cambio de insulina basal, y los factores asociados al cambio en las preocupaciones relacionadas con las hipoglucemias.
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes con DM 1 con el tratamiento con insulina basal habitual y tras el cambio a insulina basal Degludec y los factores asociados al cambio en la calidad de vida.
- Evaluar la eficacia, la seguridad y la dosis de insulina utilizada tras el cambio terapéutico.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



#### 4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional analítico retrospectivo de seguimiento de una cohorte.

#### 4.2. Criterios de selección

Población de pacientes con DM tipo 1, con edad  $\geq$  a 18 años, atendidos en las consultas externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

##### 4.2.1. Criterios de Inclusión

Diagnóstico previo de DM1 o Diabetes LADA (DM 1 diagnosticada después de los 30 años) en tratamiento con régimen de insulina basal-bolo y que hayan presentado hipoglucemias en los últimos 3 meses.

##### Criterios diagnósticos de DM1<sup>66</sup>:

- Síntomas de cardinales de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) con cifras de glucemia plasmática  $\geq$  200 mg/dl, o diagnóstico como cetoacidosis diabética (CAD).
- Glucemia plasmática en ayunas ( $\geq$  8 h)  $\geq$  126 mg/dl.
- Glucemia plasmática a las 2 h en la prueba de sobrecarga oral de glucosa (con 75 g de glucosa)  $\geq$  200 mg/dl.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq$  6,5 % [según método certificado por el National Glicohemoglobin Standarized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)].
- Los criterios b, c y d precisan confirmación en días diferentes, salvo en casos de hiperglucemia con descompensación aguda (criterio a).

- Constatación de una determinación positiva de títulos de autoanticuerpos séricos marcadores de destrucción inmune contra antígenos del citoplasma de las células de los islotes (ICA), anti-insulina (AAI), y/o anti la proteína glutamato descarboxilasa (GADA) al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad.

#### **4.2.2. Criterios de exclusión**

- Diabetes tipo 2 o diabetes monogénica (MODY).
- Gestación.
- Enfermedad grave (insuficiencia hepática o renal severa o enfermedad con mal pronóstico a corto plazo <6 meses).
- Tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores.

#### **4.3. Medición de variables**

Revisión en la historia clínica electrónica de todos los pacientes con DM1 atendidos entre Enero y Junio de 2016, con el fin de identificar aquéllos que cumplieran los criterios de selección. Se procedió a la recogida a través de los datos en la HCE, según práctica clínica habitual, de las variables de análisis relacionadas con los objetivos primarios y secundarios del estudio.

Se administraron 3 tipos de cuestionarios a los sujetos, antes del cambio terapéutico y a los 6 meses del cambio, como parte de la actividad clínica rutinaria en pacientes con DM 1 a los que se les realiza un cambio terapéutico.

#### 4.3.1. Variables analizadas

- Datos demográficos del paciente: edad y sexo.
- Nivel de estudios: estudios primarios, secundarios, universitarios, sin estudios.
- Situación laboral actual: parado, activo, incapacitado.
- Vive solo (duerme solo): sí/no.
- Conduce (no solo disponer del permiso): sí/no.
- Tabaquismo: no fumador/fumador/exfumador.
- Sedentarismo: sí/no.
- Factores de riesgo cardiovascular: HTA, dislipemia u obesidad (sí/no).
- Historia de la diabetes: años de evolución.
- Antecedentes de diabetes en familiares de 1er grado: sí/no/no conocidos.
- Tipo de pauta: basal, basal plus, basal bolo.
- Tipo de insulina basal: insulina NPH, IGLar, IDet.
- Dosis total diaria de insulina.
- Dosis total diaria de insulina basal.
- Asociación de medicación concomitante para el tratamiento de los factores de riesgo CV: fármacos hipolipemiantes, antiagregantes, anticoagulantes, antihipertensivos, otros.
- Número de fármacos crónicos además de la insulina (todos).
- Complicaciones de la diabetes:
- Macrovasculares: infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad cerebrovascular (ECV) o enfermedad vascular periférica (EVP).
- Microvasculares: retinopatía diabética (RD), nefropatía diabética (ND), polineuropatía diabética (PND), gastroparesia diabética (GD).
- Hipoglucemias severas en los últimos 3 meses (basal/6 meses): sí/no y número de hipoglucemias severas.
- Frecuencia de visitas a Urgencias por hipoglucemia en los últimos 3 meses (basal/6 meses): sí/no y número.
- Frecuencia de ingresos por hipoglucemia en los últimos 3 meses (basal/6 meses): sí/no y número.
- Datos antropométricos: presión arterial (PA) (mmHg), peso (Kg), talla (cm) e índice de masa corporal (IMC) (Kg/m<sup>2</sup>) antes del cambio (basal) y a los 6 meses del cambio.
- Valor de glucemia en ayunas (mg/dl) antes del cambio (basal) y a los 6 meses del cambio.



- Valor HbA1c (%) antes del cambio (basal) y a los 6 meses del cambio.
- Perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c y TG) antes del cambio (basal).
- Valor de creatinina y filtrado glomerular estimado (FG) antes del cambio (basal) y a los 6 meses del cambio.
- Resultados de los test de satisfacción con el tratamiento (DTSQ), calidad de vida (EQ-5D) y preocupación por las hipoglucemias y las consecuencias derivadas de las mismas (HFS-II, subescala de preocupación) antes del cambio (basal) y a los 6 meses del cambio.

*Todas las variables recogidas proceden de los datos de la historia clínica electrónica y forman parte del manejo del paciente con DM 1 según práctica clínica habitual.*

#### **4.3.2. Cuestionarios utilizados**

- DTSQ – Diabetes Satisfaction Questionnaire

Es un test validado en población española y es aplicable a pacientes con DM1 y DM2 que estén en tratamiento debido a la enfermedad, bien sea con insulina, antidiabéticos orales y/o dieta. El DTSQ-s contiene 8 ítems que permiten 7 posibles respuestas, que oscilan entre 0 (muy insatisfecho) y 6 (extremadamente satisfecho) puntos cada uno. Sumando 6 de los 8 ítems se obtiene una puntuación global de satisfacción, que oscila entre 0 puntos (menor satisfacción posible expresada mediante un cuestionario) y 36 puntos (mayor satisfacción posible expresada mediante un cuestionario). Los 2 ítems restantes, que hacen referencia a la frecuencia percibida por el paciente de episodios de hiper e hipoglucemias, y que pueden puntuar entre 0 (nunca) y 6 (la mayoría del tiempo), se analizan de forma individual y descriptiva. El cuestionario DTSQ-c contiene 8 ítems que puntúan de -3 (mucho menos satisfecho/a con el cambio ahora) a 3 puntos (mucho más satisfecho/a con el cambio ahora) cada uno. Sumando 6 de los 8 ítems se obtiene una puntuación global de satisfacción, oscilando entre -18 puntos (menos satisfacción posible con el cambio expresable mediante el cuestionario) y 18 puntos (mayor satisfacción posible con el cambio expresable mediante el cuestionario).

Los 2 ítems restantes, que hacen referencia al cambio percibido en la frecuencia de hiperglucemias e hipoglucemias, se analizan de forma individual y descriptiva. En el caso de que no se registre respuesta en alguno de los ítems que se utilizan para calcular la puntuación resumen de los cuestionarios DTSQ-s o DTSQ-c, y que no exceda de dos, se sustituyen los valores ausentes por la media de ítems restantes con información válida reportada por el paciente, con el objetivo de permitir el cálculo de la puntuación global.

- HFS-II – Hypoglycaemia Fear Survey type II

Permite evaluar el miedo que tiene el paciente como consecuencia de sufrir hipoglucemias y sus consecuencias, validado en población española. Se ha utilizado la subescala de preocupación de padecer determinadas situaciones relacionadas con la presencia de hipoglucemias. Consta de 18 apartados valorados en una escala de tipo Likert de 5 puntos que va de 0 (nunca) a 5 (casi siempre), por lo que la puntuación total oscila de 0 (sin preocupación) a 72 (máxima preocupación). Se valoran aspectos relacionados con el temor de presentar una hipoglucemia estando solo, mientras conduce, a desmayarse en público.

- EQ-5D – Euro-Quality of Life in Diabetes

El EQ-5D está validado en población española y consta del sistema descriptivo (SD) y la escala visual analógica (EVA). El SD contiene 5 preguntas que evalúan el estado de salud en 5 dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor o malestar y ansiedad o depresión). A partir del problema declarado en cada una de las dimensiones se obtiene el índice del EQ-5D, con valores que oscilan entre 1 (el mejor estado de salud posible) y 0 (la muerte). Actualmente en España se dispone de dos índices del EQ-5D basados en las preferencias de la población general, que se han obtenido utilizando distintos métodos de valoración, la EVA (índice EVA) y la equivalencia temporal (índice ET). La EVA es una escala vertical, de 20 cm de longitud milimetrada, en la que el paciente valora su estado de salud marcando un valor entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud).

#### 4.3.3. Cálculo de la puntuación de los cuestionarios

La puntuación del cuestionario DTSQ-s (satisfacción con el tratamiento) se ha calculado como la suma de 6 de los 8 ítems, tomando valores entre 0 y 36 puntos. La puntuación del DTSQ-c (satisfacción con el cambio) se ha calculado sumando 6 de los 8 ítems tomando valores entre -18 puntos (menos satisfacción con el cambio) y 18 puntos (mayor satisfacción con el cambio).

La puntuación de los cuestionarios HFS-II se ha calculado como la suma de los 18 ítems, tomando valores entre 0 y 72 puntos.

Se ha calculado el índice en forma continua del cuestionario EQ-5D según la metodología expuesta en el trabajo de Herdman et al.<sup>128</sup>, para la visita basal y a los 6 meses, tomando valores entre 0 y 1, siendo 0 la peor calidad de vida, y 1 la mejor.

Las puntuaciones finales de la escala EVA toman valores de 0 a 100 puntos, siendo 100 la mejor percepción de salud y 0 la peor.

Para evaluar el cambio entre las puntuaciones totales que miden satisfacción con el tratamiento (DTQS), calidad de vida (EQ-5D), estado de salud (EVA) y preocupación (HFS-II) con un diseño antes/después de cambiar el tratamiento, se ha calculado la diferencia entre las medidas antes y después, y se ha calculado el punto de corte del 10% respecto a la primera medida de cada variable cuantitativa. De esta forma se construyen variables dicotómicas para cada cuestionario con posibles valores “diferencia <10%” y “diferencia  $\geq$ 10%”, correspondiendo el “ $\geq$ 10%” a aquellos pacientes cuya percepción empeora tras el cambio.

#### **4.4. Abandonos o pérdidas de sujetos del estudio**

Al ser un estudio retrospectivo la única causa de retirada es la falta de la información mínima necesaria en la historia clínica electrónica para cumplir con los objetivos del estudio.

#### **4.5. Cálculo del tamaño muestral**

El tamaño muestral se ha calculado en el contexto de un diseño antes/después para comparar dos medias apareadas. Se ha tomado como variable dependiente principal la puntuación total del cuestionario DTSQ de satisfacción con el tratamiento, y como valores basales de la puntuación total se han tomado los estimados en el trabajo de Gomis et al.<sup>122</sup> en 2006, en el cual se realiza la validación del cuestionario DTSQ en España. Estos valores basales son 23 para la puntuación media y 6,4 para la desviación estándar.

Para detectar un cambio significativo de puntuaciones totales medias del cuestionario DTSQ de un 10% (2,3) sobre la puntuación media basal, tomando la desviación estándar de 6,4 con una potencia del 95% y un nivel de confianza del 95%, son necesarios 101 pacientes. Suponiendo aproximadamente un 10% de pérdidas, se estima un tamaño total de 110 pacientes.

#### **4.6. Análisis estadístico**

Se ha realizado un análisis univariante de todas las variables mediante el cálculo de número y porcentaje para las variables cualitativas, y cálculo de valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas.

Para evaluar las asociaciones de las variables explicativas con los cambios en más de un 10% de cada puntuación total de los cuestionarios, se han calculado tablas de doble entrada para las variables cualitativas, aplicando el test Chi-Cuadrado. Para las cuantitativas, se han calculado valor mínimo, máximo, medio y desviación estándar, aplicando el test T de Student o el test U de Mann-Whitney según proceda.

Para estimar la magnitud de las asociaciones de las variables explicativas se ha estimado Odds Ratio (OR) de presentar una diferencia mayor o igual al 10% de cada cuestionario, y un intervalo de confianza al 95% (IC 95%), mediante modelos logísticos. Se ha realizado un ajuste simple, y un ajuste multivariante. El ajuste multivariante se ha realizado mediante un proceso de selección de variables manual por pasos hacia atrás, basándose en el criterio AIC (Akaike Information Criterium). Se muestran indicadores de bondad de ajuste, como el valor Chi-Cuadrado del modelo, el p-valor asociado, el área bajo la curva ROC y su IC 95%.

Se realiza análisis de correlación de las variables respuesta mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Se considera un nivel de significación estadística una  $p < 0,05$ .

Los análisis se han realizado mediante el programa estadístico SPSS v18. y el programa R v3.2.5.

#### **4.7. Comité ético**

El estudio fue valorado y aprobado por el Comité Ético de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, emitiendo un informe favorable con fecha 29 de Marzo de 2016 (**Anexo 6**). En lo referente a los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”, la base de datos que generó el estudio no contuvo identificación alguna del paciente, más que dicho código no identificable por el que no es posible desvelar su identidad.

## **5. RESULTADOS**



### 5.1. Descripción de la muestra

En las **tablas 4 y 5** se describen las características basales de los sujetos incluidos en el estudio. Se han analizado un total de 110 sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1, de 19,1 años de evolución, de los que el 53,6% eran hombres. La edad media de la muestra era de 43,4 años, con un rango de edad de 20 a 85 años. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,2. El 58,2% tenían estudios universitarios, el 68,2% estaban trabajando, el 16,4% viven solos y el 61,8% conducen. El 22,9% son fumadores y el 29,1% tienen una vida sedentaria. En cuanto a los antecedentes personales, el 33,6% presentaban otras enfermedades autoinmunes además de la diabetes, el 33,6% presentaban complicaciones crónicas microvasculares y el 4,5% había tenido complicaciones macrovasculares. En referencia a los factores de riesgo cardiovascular, el 28,2% padecía HTA y el 46,4% tenía dislipemia diabética. La PAS media era de 124,7 mmHg y la PAD media de 76,2 mmHg. El colesterol total (CT) medio fue de 162,6 mg/dL, el HDL-c medio de 58,8 mg/dL, el LDL-c medio de 89,5 mg/dL y el nivel medio de TG de 76,6 mg/dL. Los pacientes, además de la insulina, estaban en tratamiento con un promedio de 2,2 fármacos más para sus afecciones crónicas. Respecto al grado de control metabólico, la GPA media en ayunas fue de 159,1 mg/dL y la media de HbA1C al inicio del estudio era de 7,9%. En cuanto al tratamiento con insulina basal, el 60,9% de los pacientes estaba con insulina Detemir, mientras que el 39,1% de los pacientes estaba con insulina Glargina U100. El 34,5% de los pacientes estaba con 1 sola dosis de insulina basal al día mientras que el 65,5% estaba con >1 dosis. De los que estaban con Glargina U100 el 72,1% estaba con 1 dosis y el 27,9% con dos dosis. En el grupo de Levemir, el 97% estaba con dos dosis y solo el 3% estaba con una dosis. La dosis media de insulina total era de 51 unidades (promedio de 0,69 U/Kg/día), y la dosis media de insulina basal de 32 unidades. Respecto a las hipoglucemias severas, el 11,8% de pacientes había sufrido al menos 1 episodio de hipoglucemia severa en los últimos 3 meses.



**Tabla 4.** Características basales de la muestra (variables cualitativas).

		n	%
Edad	< 45 años	64	58,2%
	45-54 años	22	20,0%
	>= 55 años	24	21,8%
Sexo	Hombre	59	53,6%
	Mujer	51	46,4%
Nivel de estudios	Prim-secundarios	46	41,8%
	Universitarios	64	58,2%
Situación laboral	Activo	75	68,2%
	Parado	14	12,7%
	Jubilado	17	15,5%
	Estudiante	4	3,6%
Vive solo	No	92	83,6%
	Sí	18	16,4%
Conducción	No	42	38,2%
	Sí	68	61,8%
Tabaquismo	Nunca	55	50,5%
	Fumador	25	22,9%
	Exfumador	29	26,6%
Sedentarismo	No	78	70,9%
	Sí	32	29,1%
HTA	No	79	71,8%
	Sí	31	28,2%
Dislipemia	No	59	53,6%
	Sí	51	46,4%
Enfermedad autoinmune	No	73	66,4%
	Sí	37	33,6%
Antecedentes familiares DM	No	50	45,9%
	Sí	59	54,1%
Complicaciones macrovasculares	No	105	95,5%
	Sí	5	4,5%
Complicaciones microvasculares	No	73	66,4%
	Sí	37	33,6%
Tipo de insulina basal	Glargina U100	43	39,1%
	Detemir	67	60,9%
Dosis de insulina basal	No	33	30,0%
	Sí	77	70,0%
Hipoglucemias severas	No	97	88,2%
	Sí	13	11,8%
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	97	88,2%
	1 o más	13	11,8%
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	90	81,8%
	Dif >= 10%	20	18,2%
Diferencia glucemia basal	Dif < 10%	53	48,2%
	Dif >= 10%	57	51,8%

**Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 5.** Características basales de la muestra (variables cuantitativas).

	<b>n</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
Edad (años)	110	20,0	85,0	43,4	15,4
Años de evolución	110	1,2	50,0	19,1	11,6
Nº fármacos crónicos	110	0,0	9,0	2,2	2,6
Dosis de insulina total (U)	110	19,0	168,0	51,0	26,7
Dosis de insulina (U/Kg/día)	110	0,25	1,89	0,69	0,31
Dosis insulina basal (U)	110	6,0	154,0	32,1	21,8
Dosis nueva Degludec (U)	110	4,0	124,0	25,2	17,3
PAS (mmHg)	110	90,0	157,0	124,7	14,2
PAD (mmHg)	110	54,0	102,0	76,2	8,9
PESO (Kg)	110	43,8	114,0	72,4	14,1
TALLA (cm)	110	149,0	189,0	169,6	9,3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	110	17,0	37,9	25,2	4,2
HbA1C (%)	110	5,3	11,3	7,9	1,2
GPA (mg/dL)	110	22,0	345,0	159,1	68,6
Creatinina (md/dL)	110	0,5	1,4	0,8	0,1
FG (ml/min)	110	55,0	130,0	96,7	15,1
CT (mg/dL)	110	110,0	238,0	162,6	27,3
HDL-c (mg/dL)	110	29,0	110,0	58,8	16,6
LDL-c (mg/dL)	110	38,0	162,0	89,5	20,1
TG (mg/dL)	110	32,0	267,0	76,6	35,7

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

Respecto a las variables respuesta (**tabla 6**), el 17,3% de los sujetos presentan un incremento superior al 10% en el índice EQ-5D medido antes/después. Un 23,6% para la escala EVA, un 25,5% para HFS-II (subescala de preocupación) y un 15,5% para DTSQ. En las cuestiones específicas del cuestionario DTSQ para la percepción subjetiva de la frecuencia de hiperglucemias, el 59,1% superaron la diferencia del 10%, y un 49,1% lo hicieron para la percepción subjetiva de la frecuencia de hipoglucemias.

**Tabla 6.** Variables de respuesta a los diferentes test antes-después.

		n	%
Diferencia DTSQ-s	Dif < 10%	93	84,5%
	Dif >= 10%	17	15,5%
Diferencia DTSQ frecuencia hiperglucemias percibidas	Dif < 10%	45	40,9%
	Dif >= 10%	65	59,1%
Diferencia DTSQ frecuencia hipoglucemias percibidas	Dif < 10%	56	50,9%
	Dif >= 10%	54	49,1%
Diferencia HFS-II	Dif < 10%	82	74,5%
	Dif >= 10%	28	25,5%
Diferencia índice EQ-5D	Dif < 10%	91	82,7%
	Dif >= 10%	19	17,3%
Diferencia EVA	Dif < 10%	84	76,4%
	Dif >= 10%	26	23,6%

**Abreviaturas:** HFS-II (Hypoglycaemia Fear Survey type II), DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire), DTSQ-s (versión estado), EQ-5D (Euro-Quality of Life in Diabetes), EVA (escala visual analógica).

De los 118 pacientes incluidos, 110 completaron el estudio. Las razones de abandono de los 8 pacientes que no finalizaron fueron variadas (1 por traslado a otro hospital, 2 por no acudir a revisiones, 4 por problemas con el visado de inspección, 1 por artalgias y 1 por variabilidad glucémica).

## 5.2. Aceptabilidad del paciente del cambio a Insulina Degludec

En la **tabla 7** se describen los resultados de los cuestionarios para valorar diferentes aspectos relacionados con la aceptabilidad del paciente con el cambio a la nueva insulina Degludec. Se describen las puntuaciones obtenidas con los cuestionarios DTSQ-s, DTSQ-c, HFS-II (*subescala de preocupación*) y EQ-5D.

Existe una mejoría de la satisfacción con el tratamiento, evaluada mediante el cuestionario DTSQ-s, al observarse que la puntuación media ha aumentado de forma significativa de la visita basal a la final (de 24,3 a 27,3;  $p < 0,001$ ).

La puntuación media en cuanto a la percepción por el paciente de la frecuencia de hipoglucemias ha descendido significativamente tras el cambio a la nueva insulina (de 2,9 a 2,3;  $p=0,003$ ). Y respecto a la hiperglucemia percibida por el paciente, también presenta un descenso significativo tras el cambio (de 3,5 a 2,7;  $p<0,001$ ).

El cuestionario DTSQ-c valora la satisfacción del paciente con el cambio terapéutico y solo se puede medir en la visita final. La puntuación media de satisfacción con el cambio de tratamiento se sitúa en  $10,6\pm 5,3$ , sobre una escala entre -18 y +18. En cuanto a la percepción de frecuencias de hiperglucemias o hipoglucemias, la puntuación media se sitúa en  $-0,4\pm 1,7$  para la percepción de hiperglucemias y en  $-0,8\pm 1,4$  para la percepción de frecuencias de hipoglucemias.

La preocupación del paciente a padecer hipoglucemias y sus consecuencias medida con el cuestionario HFS-II disminuye, objetivándose un descenso significativo en la puntuación media de la visita basal a la final (de 24,1 a 20,0;  $p<0,001$ ).

En general se observa una alta percepción de calidad de vida; en la visita basal la puntuación media obtenida, en una escala de 0-1, fue de  $0,91\pm 0,14$ , sin diferencias con la obtenida en la visita final  $0,89\pm 0,16$ ,  $p=0,137$ . Sin embargo, al valorar el estado de salud por la escala visual analógica que incorpora el cuestionario EQ-5D, en una escala 0-100, si se observa una mejoría significativa tras el cambio de insulina basal (de 70,5 a 73,6;  $p=0,044$ ).

### 5.3. Eficacia y seguridad del cambio a insulina Degludec

En la **tabla 8** se describen los resultados obtenidos en cuanto a eficacia sobre la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), la modificación producida en la dosis de insulina, así como la frecuencia de hipoglucemias tras el cambio a insulina Degludec. Se observa una reducción significativa en los niveles de GPA (159,1 a 132,9 mg/dL;  $p=0,000$ ) y en la HbA1c (7,9 a 7,6%;  $p=0,002$ ). Se objetiva un aumento en la proporción de pacientes con HbA1c  $<7\%$  (22,7 a 30,9%;  $p<0,001$ ). Se produjo una reducción significativa en la dosis de insulina total utilizada (50,9 vs 43,1;  $p=0,000$ ) y en la dosis de insulina basal (32,0 vs 24,5;  $p=0,000$ ).

También se observó una reducción en el número medio de hipoglucemias graves observadas en los últimos 3 meses (0,17 vs 0,05;  $p=0.03$ ). Hubo una disminución no significativa del porcentaje de pacientes con al menos 1 hipoglucemia grave (11,8 a 4,5%;  $p=0,47$ ).

**Tabla 7.** Aceptabilidad del paciente al cambio a insulina Degludec valorada por diferentes cuestionarios. T de Student para medidas pareadas.

Cuestionario	n	Basal (inicio)	Final (6 meses)	p-valor	Escala
		media+DE	media+DE		
DTSQ-s	110	24,3 $\pm$ 5,5	27,3 $\pm$ 5,4	< 0,001*	0-36
DTSQ-s. Frecuencia de hiperglucemia percibida.	110	3,5 $\pm$ 1,3	2,7 $\pm$ 1,4	< 0,001*	0-6
DTSQ-s. Frecuencia de hipoglucemia percibida.	110	2,9 $\pm$ 1,4	2,3 $\pm$ 1,4	0,003*	0-6
DTSQ-c visita final	110	---	10,6 $\pm$ 5,3	---	(-18) - (+18)
DTSQ-c. Cambio en la frecuencia de hiperglucemias percibidas	110	---	-0,4 $\pm$ 1,7	---	(-3) -(+3)
DTSQ-c. Cambio en la frecuencia de hipoglucemias percibidas.	110	---	-0,8 $\pm$ 1,4	---	(-3) -(+3)
HFS-II	110	24,1 $\pm$ 14,0	20,0 $\pm$ 13,0	< 0,001*	0-72
EQ-5D	110	0,91 $\pm$ ,14	0,89 $\pm$ 0,16	0,137	0-1
EVA	110	70,5 $\pm$ 16,5	73,6 $\pm$ 14,4	0,044*	0-100

\* $p<0,05$

**Abreviaturas:** HFS-II (Hypoglycaemia Fear Survey type II), DTSQ (Diabetes Satisfaction Questionnaire), DTSQ-s (versión estado), DTSQ-c (versión cambio), EQ-5D (Euro-Quality of Life in Diabetes), EVA (escala visual analógica), DE (desviación estándar).

**Anotaciones:** EQ-5D:

0 (peor estado de salud) a 1 (mejor estado de salud), EVA: 0 (peor estado de salud) a 100 (mejor estado de salud), HFS-II: 0 (menos preocupación) a 72 (más preocupación), DTSQ-s: 0 (menos satisfacción) a 36 (más satisfacción), DTSQ-c: -18 (menos satisfacción) a +18 (más satisfacción), frecuencia de hiper/hipoglucemias: 0 (nunca) a 6 (la mayoría del tiempo), cambio en la frecuencia de hiper/hipoglucemias: -3 (nunca) a +3 (la mayoría del tiempo).

**Tabla 8.** Eficacia glucémica, dosis de insulina e hipoglucemias tras el cambio a insulina Degludec.

	Inicial	Final	Diferencia	p-valor
GPA (mg/dL)	159,1 $\pm$ 68,5	132,9 $\pm$ 56,6	-26,20	0,000*
HbA1c (%)	7,9 $\pm$ 1,2	7,6 $\pm$ 1,2	-0,22	0,002*
HbA1<7%	22,7%	30,9%	8,2	<0,001*
Por tipo de Insulina				
HbA1c (con Glargina U100) (%)	7,6 $\pm$ 1,2	7,4 $\pm$ 1,1	-0,20	0,07*
HbA1c (con Detemir) (%)	7,9 $\pm$ 1,1	7,65 $\pm$ 1,1	-0,25	0,01*
Dosis de insulina total (U)	50,9 $\pm$ 26,6	43,1 $\pm$ 21,8	7,83	0,000*
Dosis de insulina (U/Kg/día)	1,02 $\pm$ 3,37	0,89 $\pm$ 0,38	0,13	0,78
Dosis de insulina basal (U)	32,03 $\pm$ 21,9	24,47 $\pm$ 16,0	7,56	0,000*
Pacientes $\geq$ 1 hipoglucemias graves	11,8%	4,5%	-7,30	0,47
Número de hipoglucemias graves	0,17 $\pm$ 0,5	0,05 $\pm$ 0,2	-0,12	0,03*

\*p&lt;0,05.

**Abreviaturas:** GPA (glucosa plasmática en ayunas), HbA1c (hemoglobina glicosilada), U (unidades).

## 5.4. Estudio de factores asociados a la respuesta a los diferentes cuestionarios

### 5.4.1. Factores asociados a la respuesta al cuestionario DTSQ-s

En la **tabla 7** se ha descrito como la respuesta al cambio de insulina ha sido satisfactoria en términos de aceptabilidad por el paciente.

Sin embargo, aunque la respuesta global sea favorable, no quiere decir que no haya pacientes donde el cambio pueda no haber sido aceptado de forma positiva y se ha considerado que un paciente no presentaría buena aceptabilidad al cambio si la puntuación de los cuestionarios empeoraba (diferencia  $\geq 10\%$ ), en comparación con el resto de pacientes estudiados. Por ello resulta de interés conocer en estos pacientes qué variables se asocian a esa percepción.

En el análisis univariante de las variables cualitativas, en la **tabla 9** se puede observar que el sexo masculino y el tratamiento previo con insulina basal Glargina U100 (**figura 1**) se asocian a un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación del cuestionario DTSQ-s. En cuanto a las variables cuantitativas, en la **tabla 10** se observa que el peso y el IMC son significativamente superiores en el grupo en el que se produce un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación en el cuestionario DTSQ-s.

Si analizamos la magnitud de la asociación de las variables cualitativas, en la **tabla 11** se observa que los hombres, la presencia de complicaciones macrovasculares y el tratamiento previo con insulina basal Glargina presentan una asociación estadísticamente significativa con el cambio en la puntuación  $\geq 10\%$  en el cuestionario DTSQ-s. En el análisis de las variables cuantitativas, en la **tabla 12** se observa que el peso y la IMC, se asocian a un mayor riesgo de presentar más de un 10% de cambio en la puntuación en el cuestionario DTSQ-s (**figura 2**).

Es decir, la satisfacción del paciente con el cambio es menor en varones, pacientes con un mayor IMC y pacientes tratados previamente con Glargina respecto a otras insulinas. Ahora bien, debe hacerse notar (**figura 1**) que la aceptabilidad con el cambio es elevada también en los pacientes tratados con Glargina, pero menor que en los tratados con Detemir (74.4 vs 91%).

En el modelo multivariante (**tabla 13**), los factores significativos son la edad, tipo de insulina basal y el IMC. El sexo actúa como variable de ajuste. La edad mayor a 55 años, el haber estado previamente con insulina Glargina U100 y un mayor IMC de base se asocian a tener más de un 10% de cambio en la puntuación en el cuestionario DTSQ-s, es decir, a menor satisfacción con el cambio de tratamiento. El modelo multivariante ajusta bien a los datos (**tabla 14, figura 3**).

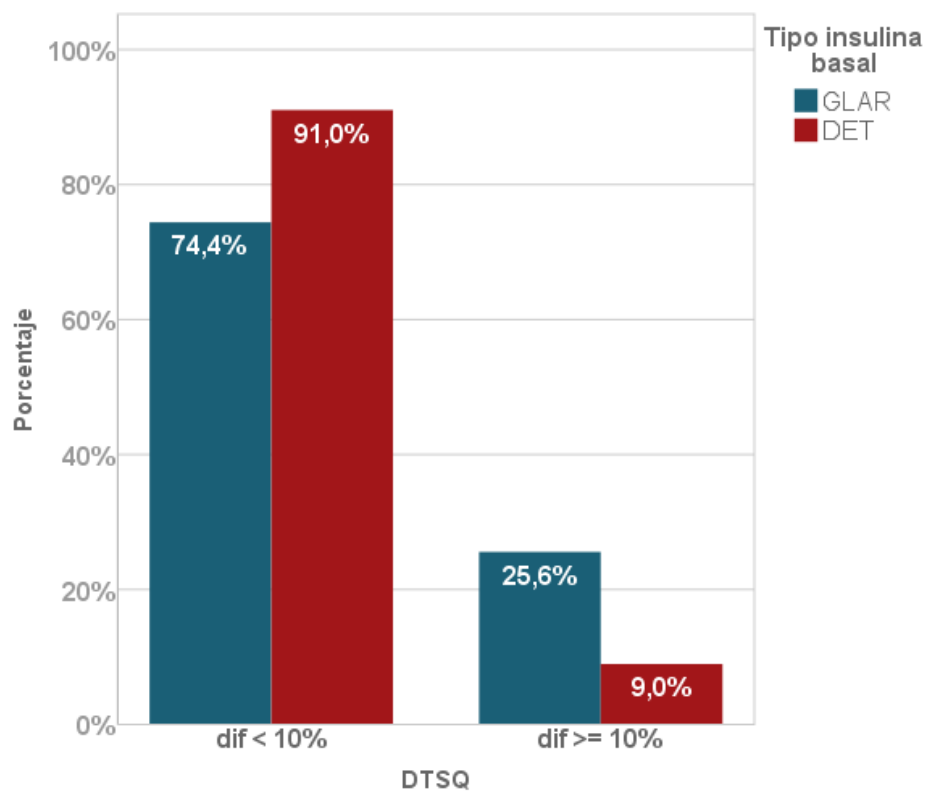


**Tabla 9.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario DTSQ-s.

		DTQS dif < 10%		DTQS dif >= 10%		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	56	87,5%	8	12,5%	-
	45-54 años	19	86,4%	3	13,6%	
	>= 55 años	18	75,0%	6	25,0%	
Sexo	Hombre	46	78,0%	13	22,0%	0,040*
	Mujer	47	92,2%	4	7,8%	
Nivel estudios	Primarios/secundarios	38	82,6%	8	17,4%	0,634
	Universitarios	55	85,9%	9	14,1%	
Situación laboral	Activo	62	82,7%	13	17,3%	-
	Parado	13	92,9%	1	7,1%	
	Jubilado	14	82,4%	3	17,6%	
	Estudiante	4	100,0%	0	0,0%	
Vive solo	No	77	83,7%	15	16,3%	-
	Sí	16	88,9%	2	11,1%	
Conducción	No	38	90,5%	4	9,5%	0,176
	Sí	55	80,9%	13	19,1%	
Tabaquismo	Nunca	47	85,5%	8	14,5%	-
	Fumador	21	84,0%	4	16,0%	
	Exfumador	25	86,2%	4	13,8%	
Sedentarismo	No	67	85,9%	11	14,1%	-
	Sí	26	81,3%	6	18,8%	
HTA	No	68	86,1%	11	13,9%	-
	Sí	25	80,6%	6	19,4%	
DL	No	50	84,7%	9	15,3%	0,950
	Sí	43	84,3%	8	15,7%	
Enfermedades autoinmunes	No	62	84,9%	11	15,1%	0,875
	Sí	31	83,8%	6	16,2%	
Antecedentes familiares de DM	No	44	88,0%	6	12,0%	0,341
	Sí	48	81,4%	11	18,6%	
Complicaciones macrovasculares	No	91	86,7%	14	13,3%	-
	Sí	2	40,0%	3	60,0%	
Complicaciones microvasculares	No	62	84,9%	11	15,1%	0,875
	Sí	31	83,8%	6	16,2%	
Tipo insulina basal	Glargina U100	32	74,4%	11	25,6%	0,019*
	Detemir	61	91,0%	6	9,0%	
Dosis insulina basal	1 dosis	25	75,8%	8	24,2%	0,095
	>1 dosis	68	88,3%	9	11,7%	
Hipoglucemias severas	No	80	82,5%	17	17,5%	-
	Sí	13	100,0%	0	0,0%	
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	80	82,5%	17	17,5%	-
	1 o más	13	100,0%	0	0,0%	
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	77	85,6%	13	14,4%	-
	Dif >= 10%	16	80,0%	4	20,0%	
Diferencia GPA	Dif < 10%	43	81,1%	10	18,9%	0,340
	Dif >= 10%	50	87,7%	7	12,3%	

\* p &lt; 0,05.

**Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Figura 1.** Asociación entre tipo de insulina basal y respuesta al cuestionario DTSQ.

**Tabla 10.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario DTSQ-s.

	<b>DTQS</b>	<b>n</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p-valor</b>
Edad (años)	dif < 10%	93	20,0	85,0	42,9	15,1	0,477
	dif >= 10%	17	22,0	71,0	45,9	17,2	
Años de evolución	dif < 10%	93	1,2	43,0	19,1	11,3	0,798
	dif >= 10%	17	2,0	50,0	19,2	13,7	
Nº fármacos crónicos	dif < 10%	93	0,0	9,0	2,1	2,6	0,828
	dif >= 10%	17	0,0	9,0	2,4	2,9	
Dosis insulina total (U)	dif < 10%	93	19,0	168,0	50,6	27,1	0,652
	dif >= 10%	17	20,0	107,0	52,6	25,1	
Dosis insulina total (U/Kg/día)	dif < 10%	93	0,25	1,89	0,71	0,32	0,599
	dif >= 10%	17	0,27	1,18	0,64	0,25	
Dosis insulina basal inicial (U)	dif < 10%	93	6,0	154,0	32,0	22,9	0,325
	dif >= 10%	17	11,0	63,0	32,8	15,3	
Dosis nueva insulina Degludec (U)	dif < 10%	93	4,0	124,0	25,1	18,2	0,387
	dif >= 10%	17	10,0	45,0	25,7	11,5	
PAS (mmHg)	dif < 10%	93	90,0	157,0	124,4	15,0	0,401
	dif >= 10%	17	112,0	142,0	126,8	8,8	
PAD (mmHg)	dif < 10%	93	54,0	102,0	76,4	9,3	0,596
	dif >= 10%	17	59,0	87,0	75,6	6,7	
PESO (Kg)	dif < 10%	93	43,8	104,5	70,9	13,3	0,032*
	dif >= 10%	17	54,5	114,0	80,1	16,4	
TALLA (cm)	dif < 10%	93	150,0	187,0	169,4	8,9	0,571
	dif >= 10%	17	149,0	189,0	170,5	11,6	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	dif < 10%	93	17,0	37,9	24,7	4,2	0,003*
	dif >= 10%	17	21,9	35,6	27,5	3,4	
HbA1c (%)	dif < 10%	93	5,3	11,3	7,8	1,2	0,951
	dif >= 10%	17	6,6	9,9	7,9	1,1	
GPA (mg/dL)	dif < 10%	93	22,0	345,0	163,1	69,2	0,154
	dif >= 10%	17	64,0	265,0	137,5	62,5	
Creatinina (mg/dL)	dif < 10%	93	0,5	1,4	0,8	0,1	0,476
	dif >= 10%	17	0,6	1,1	0,9	0,1	
FG (ml/min)	dif < 10%	93	55,0	130,0	96,4	15,4	0,482
	dif >= 10%	17	68,0	116,0	98,8	13,9	
CT (mg/dL)	dif < 10%	93	110,0	230,0	163,0	27,3	0,664
	dif >= 10%	17	117,0	238,0	160,1	27,6	
HDL-c (mg/dL)	dif < 10%	93	29,0	110,0	59,5	17,3	0,394
	dif >= 10%	17	36,0	76,0	55,0	11,4	
LDL-c (mg/dL)	dif < 10%	93	38,0	139,0	89,5	19,2	0,766
	dif >= 10%	17	53,0	162,0	89,6	25,2	
TG (mg/dL)	dif < 10%	93	32,0	267,0	77,2	37,5	0,878
	dif >= 10%	17	46,0	140,0	73,7	23,6	

\* p &lt; 0,05.

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 11.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para DTSQ-s  $\geq$  10%, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple.

DTQS		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	1,11	(0,27-4,60)	0,891
	$\geq$ 55 años	2,33	(0,71-7,63)	0,161
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	3,32	(1,01-10,94)	0,048*
Nivel estudios	Universitarios	1		
	Primarios/secundarios	1,29	(0,46-3,63)	0,634
Situación laboral	Activo	1		
	Parado	0,37	(0,04-3,06)	0,354
	Jubilado	1,02	(0,26-4,07)	0,975
	Estudiante	-	-	-
Vive solo	No	1		
	Sí	0,64	(0,13-3,09)	0,580
Conducción	No	1		
	Sí	2,25	(0,68-7,41)	0,184
Tabaquismo	Nunca	1		
	Fumador	1,12	(0,30-4,13)	0,866
	Exfumador	0,94	(0,26-3,43)	0,925
Sedentarismo	No	1		
	Sí	1,41	(0,47-4,19)	0,542
HTA	No	1		
	Sí	1,48	(0,50-4,44)	0,480
DL	No	1		
	Sí	1,03	(0,37-2,91)	0,950
Enfermedades autoinmunes	No	1		
	Sí	1,09	(0,37-3,23)	0,875
Antecedentes familiares de DM	No	1		
	Sí	1,68	(0,57-4,93)	0,344
Complicaciones macrovasculares	No	1		
	Sí	9,75	(1,49-63,62)	0,017*
Complicaciones microvasculares	No	1		
	Sí	1,09	(0,37-3,23)	0,875
Tipo de insulina basal	Detemir	1		
	Glargina U100	3,49	(1,18-10,32)	0,024*
Dosis insulina basal	>1 dosis	1		
	1 dosis	2,42	(0,84-6,96)	0,102
Hipoglucemias severas	No			
	Sí	-	-	-
Nº hipoglucemias severas	Ninguna			
	$\geq$ 1	-	-	-
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq$ 10%	1,48	(0,43-5,13)	0,536
Diferencia GPA	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq$ 10%	0,60	(0,21-1,72)	0,343

\* p &lt; 0,05.

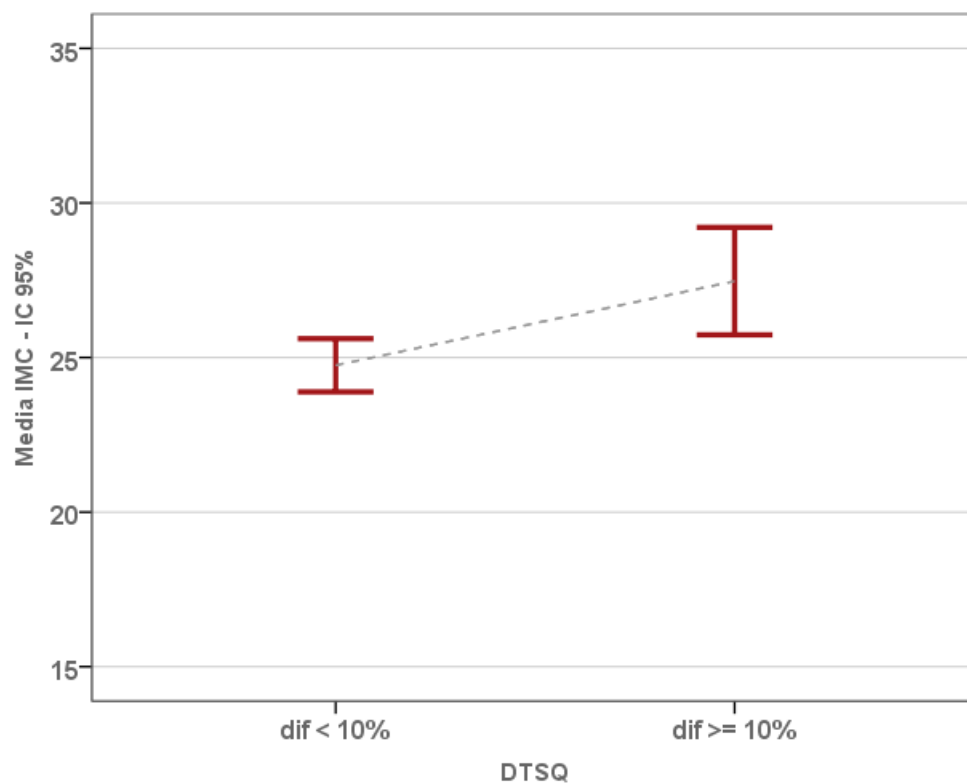
**Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 12.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para DTSQ-s  $\geq$  10%, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple.

DTQS	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	1,01	(0,98-1,05)	0,452
Años de evolución	1,00	(0,96-1,05)	0,987
Nº de fármacos crónicos	1,04	(0,86-1,26)	0,674
Dosis de insulina total (U)	1,00	(0,98-1,02)	0,775
Dosis de insulina total (U/Kg/día)	0,45	(0,07-3,04)	0,416
Dosis de insulina basal (U)	1,00	(0,98-1,02)	0,880
Dosis nueva Degludec (U)	1,00	(0,97-1,03)	0,886
PAS (mmHg)	1,01	(0,98-1,05)	0,508
PAD (mmHg)	0,99	(0,93-1,05)	0,744
PESO (Kg)	1,05	(1,01-1,09)	0,017*
TALLA (cm)	1,01	(0,96-1,07)	0,651
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,15	(1,03-1,30)	0,018*
HbA1c (%)	1,02	(0,66-1,58)	0,940
GPA (mg/dL)	0,99	(0,99-1,00)	0,161
Creatinina (mg/dL)	2,19	(0,07-73,25)	0,662
FG (ml/min)	1,01	(0,98-1,05)	0,540
CT (mg/dL)	1,00	(0,98-1,02)	0,677
HDL-c (mg/dL)	0,98	(0,95-1,02)	0,302
LDL-c (mg/dL)	1,00	(0,97-1,03)	0,973
TG (mg/dL)	1,00	(0,98-1,01)	0,712

\*  $p < 0,05$

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos).

**Figura 2.** Asociación entre IMC y respuesta al DTSQ.

**Tabla 13.** Modelo multivariante para DTSQ-s.

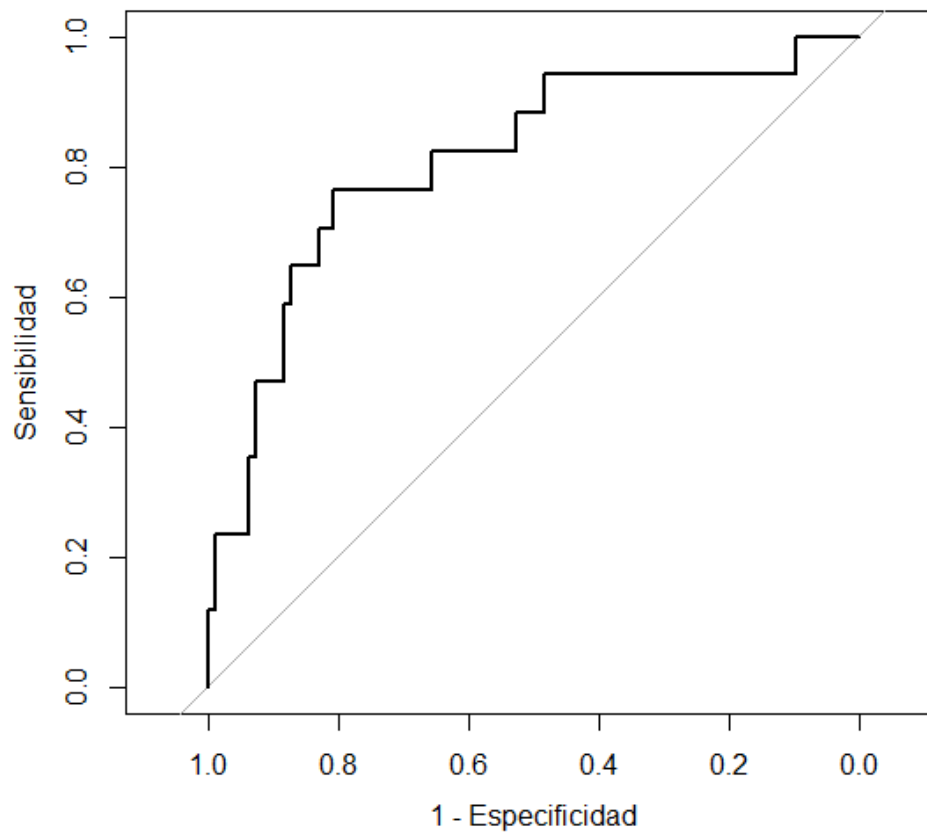
		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,905	(0,189-4,340)	0,901
	>= 55 años	4,131	(1,01-16,895)	0,048*
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	0,333	(0,087-1,279)	0,109
Tipo de insulina basal inicial	Detemir			
	Glargina U100	4,37	(1,20-15,76)	0,024*
IMC en visita basal		1,226	(1,059-1,420)	0,006*

\*  $p < 0,05$ .

**Abreviaturas:** IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 14.** Indicadores del modelo multivariante para el cuestionario DTSQ-s.

n	n DTQS $\geq$ 10%	Chi2	p-valor	Área ROC	IC 95%
110	17	19,3	0,00165	0,8077	(0,6857-0,9297)

**Figura 3.** Curva ROC para DTSQ-s.



#### 5.4.2. Factores asociados a la respuesta a la pregunta sobre frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s.

En el análisis univariante de las variables cualitativas, en la **tabla 15** se puede observar que el sexo femenino se asocia a un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación media de la pregunta sobre la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s. En cuanto a las variables cuantitativas, en la **tabla 16** se observa que el peso medio es significativamente menor en el grupo en el que se produce un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación media de la pregunta sobre la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s que en el grupo donde el cambio de puntuación media es menor del 10%.

Si analizamos la magnitud de la asociación de las variables cualitativas, en la **tabla 17** se observa que el sexo femenino presenta una asociación con el cambio en la puntuación media de más del 10% de la pregunta sobre la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s. En el análisis de las variables cuantitativas, en la **tabla 18** se observa que la dosis de insulina total previa y el peso se asocian a tener un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación media en la pregunta sobre la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s.

En el modelo multivariante (**tabla 19**), se observa como padecer una enfermedad autoinmune concomitante y utilizar dosis menores de insulina total se asocian a un aumento  $\geq 10\%$  en la puntuación media en la pregunta sobre la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s. Es decir que, tras el cambio sienten que han presentado con más frecuencia episodios de hiperglucemias. El modelo multivariante ajusta bien a los datos (**tabla 20, figura 4**).

**Tabla 15.** Factores asociados a la respuesta a la pregunta sobre frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s:

		DTQS hiper dif < 10%		DTQS hiper dif >= 10%		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	24	37,5%	40	62,5%	0,587
	45-54 años	11	50,0%	11	50,0%	
	>= 55 años	10	41,7%	14	58,3%	
Sexo	Hombre	30	50,8%	29	49,2%	0,023*
	Mujer	15	29,4%	36	70,6%	
Nivel estudios	Primarios/secundarios	15	32,6%	31	67,4%	0,133
	Universitarios	30	46,9%	34	53,1%	
Situación laboral	Activo	33	44,0%	42	56,0%	-
	Parado	3	21,4%	11	78,6%	
	Jubilado	7	41,2%	10	58,8%	
	Estudiante	2	50,0%	2	50,0%	
Vive solo	No	39	42,4%	53	57,6%	0,475
	Sí	6	33,3%	12	66,7%	
Conducción	No	19	45,2%	23	54,8%	0,468
	Sí	26	38,2%	42	61,8%	
Tabaquismo	Nunca	26	47,3%	29	52,7%	0,399
	Fumador	8	32,0%	17	68,0%	
	Exfumador	11	37,9%	18	62,1%	
Sedentarismo	No	32	41,0%	46	59,0%	0,969
	Sí	13	40,6%	19	59,4%	
HTA	No	31	39,2%	48	60,8%	0,570
	Sí	14	45,2%	17	54,8%	
DL	No	28	47,5%	31	52,5%	0,133
	Sí	17	33,3%	34	66,7%	
Enfermedad autoinmune	No	34	46,6%	39	53,4%	0,090
	Sí	11	29,7%	26	70,3%	
Antecedentes familiares de DM	No	20	40,0%	30	60,0%	0,802
	Sí	25	42,4%	34	57,6%	
Complicaciones macrovasculares	No	42	40,0%	63	60,0%	-
	Sí	3	60,0%	2	40,0%	
Complicaciones microvasculares	No	28	38,4%	45	61,6%	0,444
	Sí	17	45,9%	20	54,1%	
Tipo de insulina basal	Glargina U100	21	48,8%	22	51,2%	0,175
	Detemir	24	35,8%	43	64,2%	
Dosis de insulina basal	1 dosis	15	45,5%	18	54,5%	0,526
	2 o más	30	39,0%	47	61,0%	
Hipoglucemias severas	No	42	43,3%	55	56,7%	0,164
	Sí	3	23,1%	10	76,9%	
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	42	43,3%	55	56,7%	0,164
	1 o más	3	23,1%	10	76,9%	
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	35	38,9%	55	61,1%	0,361
	Dif >= 10%	10	50,0%	10	50,0%	
Diferencia GPA	Dif < 10%	24	45,3%	29	54,7%	0,368
	Dif >= 10%	21	36,8%	36	63,2%	

\* p &lt; 0,05.

**Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 16.** Factores asociados a la respuesta a la pregunta sobre frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s:

	DTQS hiper	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	p-valor
Edad (años)	dif < 10%	45	21,0	80,0	42,7	15,4	0,756
	dif >= 10%	65	20,0	85,0	43,8	15,4	
Años de evolución	dif < 10%	45	1,2	43,0	18,4	11,3	0,627
	dif >= 10%	65	2,0	50,0	19,6	11,9	
Nº fármacos crónicos	dif < 10%	45	,0	9,0	2,0	2,7	0,343
	dif >= 10%	65	,0	9,0	2,3	2,6	
Dosis insulina total (U)	dif < 10%	45	21,0	168,0	57,8	33,8	0,170
	dif >= 10%	65	19,0	120,0	46,2	19,3	
Dosis insulina total (U/Kg/día)	dif < 10%	45	0,25	1,89	0,75	0,39	0,590
	dif >= 10%	65	0,26	1,32	0,66	0,24	
Dosis insulina basal inicial (U)	dif < 10%	45	11,0	154,0	36,0	27,7	0,480
	dif >= 10%	65	6,0	102,0	29,43	16,3	
Dosis nueva insulina Degludec (U)	dif < 10%	45	10,0	124,0	27,6	21,3	0,567
	dif >= 10%	65	4,0	83,0	23,5	13,8	
PAS (mmHg)	dif < 10%	45	98,0	157,0	126,7	14,5	0,291
	dif >= 10%	65	90,0	157,0	123,4	13,9	
PAD (mmHg)	dif < 10%	45	58,0	91,0	76,7	8,1	0,580
	dif >= 10%	65	54,0	102,0	75,9	9,5	
PESO (Kg)	dif < 10%	45	53,6	114,0	76,2	14,0	0,018*
	dif >= 10%	65	43,8	104,5	69,7	13,7	
TALLA (cm)	dif < 10%	45	149,0	189,0	171,4	9,2	0,105
	dif >= 10%	65	150,0	187,0	168,3	9,3	
IMC (Kg/m2)	dif < 10%	45	20,4	37,9	26,0	4,0	0,052
	dif >= 10%	65	17,0	36,4	24,6	4,2	
HbA1c (%)	dif < 10%	45	5,3	10,7	7,8	1,2	0,438
	dif >= 10%	65	6,2	11,3	7,9	1,1	
GPA (mg/dL)	dif < 10%	45	66,0	345,0	157,3	65,9	0,782
	dif >= 10%	65	22,0	316,0	160,4	70,9	
Creatinina (mg/dL)	dif < 10%	45	,6	1,1	,9	,1	0,108
	dif >= 10%	65	,5	1,4	,8	,1	
FG (ml/min)	dif < 10%	45	68,0	122,0	97,1	12,9	0,956
	dif >= 10%	65	55,0	130,0	96,5	16,6	
CT (mg/dL)	dif < 10%	45	110,0	218,0	158,5	22,6	0,249
	dif >= 10%	65	111,0	238,0	165,4	29,9	
HDL-c (mg/dL)	dif < 10%	45	29,0	106,0	56,7	15,7	0,326
	dif >= 10%	65	34,0	110,0	60,3	17,2	
LDL-c (mg/dL)	dif < 10%	45	38,0	120,0	87,5	17,9	0,750
	dif >= 10%	65	56,0	162,0	90,9	21,5	
TG (mg/dL)	dif < 10%	45	32,0	267,0	75,5	39,6	0,486
	dif >= 10%	65	39,0	178,0	77,4	32,9	

\* p &lt; 0,05.

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 17.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para frecuencia de hiperglucemias percibidas  $\geq 10\%$  en el cuestionario DTSQ-s, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple. Variables cualitativas.

<b>DTSQ hiperglucemias</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,60	(0,23-1,59)	0,305
	$\geq 55$ años	0,84	(0,32-2,19)	0,721
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	0,40	(0,18-0,89)	0,024*
Nivel estudios	Universitarios	1		
	Primarios/secundarios	1,82	(0,83-4,01)	0,135
Situación laboral	Activo	1		
	Parado	2,88	(0,74-11,18)	0,126
	Jubilado	1,12	(0,39-3,27)	0,832
	Estudiante	0,79	(0,11-5,88)	0,814
Vive solo	No	1		
	Sí	1,47	(0,51-4,26)	0,476
Conducción	No	1		
	Sí	1,33	(0,61-2,91)	0,468
Tabaquismo	Nunca	1		
	Fumador	1,91	(0,71-5,14)	0,203
	Exfumador	1,47	(0,59-3,67)	0,413
Sedentarismo	No	1		
	Sí	1,02	(0,44-2,35)	0,969
HTA	No	1		
	Sí	0,78	(0,34-1,82)	0,570
DLP	No	1		
	Sí	1,81	(0,83-3,92)	0,135
Enfermedades autoinmunes	No	1		
	Sí	2,06	(0,89-4,78)	0,092
Antecedentes familiares de DM	No	1		
	Sí	0,91	(0,42-1,95)	0,802
Complicaciones macrovasculares	No	1		
	Sí	0,44	(0,07-2,77)	0,385
Complicaciones microvasculares	No	1		
	Sí	0,73	(0,33-1,63)	0,445
Tipo de insulina basal	Detemir	1		
	Glargina U100	1,71	(0,78-3,73)	0,177
Dosis insulina basal	>1 dosis	1		
	1 dosis	0,77	(0,34-1,75)	0,526
Hipoglucemias severas	No	1		
	Sí	2,55	(0,66-9,83)	0,175
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	1		
	$\geq 1$	2,55	(0,66-9,83)	0,175
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq 10\%$	0,64	(0,24-1,68)	0,363
Diferencia GPA	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq 10\%$	1,42	(0,66-3,04)	0,369

\*  $p < 0,05$ . **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 18.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la frecuencia de hiperglucemias percibidas  $\geq 10\%$  en el cuestionario DTSQ-s, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple. Variables cuantitativas.

DTSQ-s hiperglucemias	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	1,00	(0,98-1,03)	0,710
Años de evolución	1,01	(0,98-1,04)	0,576
Nº de fármacos crónicos	1,04	(0,89-1,20)	0,640
Dosis de insulina total (U)	0,98	(0,97-1,00)	0,033*
Dosis de insulina total (U/Kg/día)	0,39	(0,11-1,39)	0,148
Dosis de insulina basal (U)	0,99	(0,97-1,00)	0,133
Dosis nueva Degludec (U)	0,99	(0,96-1,01)	0,236
PAS (mmHg)	0,98	(0,96-1,01)	0,236
PAD (mmHg)	0,99	(0,95-1,03)	0,626
PESO (Kg)	0,97	(0,94-0,99)	0,020*
TALLA (cm)	0,96	(0,92-1,01)	0,093
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,92	(0,84-1,01)	0,092
HbA1c (%)	1,11	(0,80-1,55)	0,521
GPA (mg/dL)	1,00	(1,00-1,01)	0,812
Creatinina (mg/dL)	0,14	(0,01-2,01)	0,147
FG (ml/min)	1,00	(0,97-1,02)	0,817
CT (mg/dL)	1,01	(1,00-1,02)	0,189
HDL-c (mg/dL)	1,01	(0,99-1,04)	0,271
LDL-c (mg/dL)	1,01	(0,99-1,03)	0,379
TG (mg/dL)	1,00	(0,99-1,01)	0,774

\*  $p < 0,05$ .

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos).

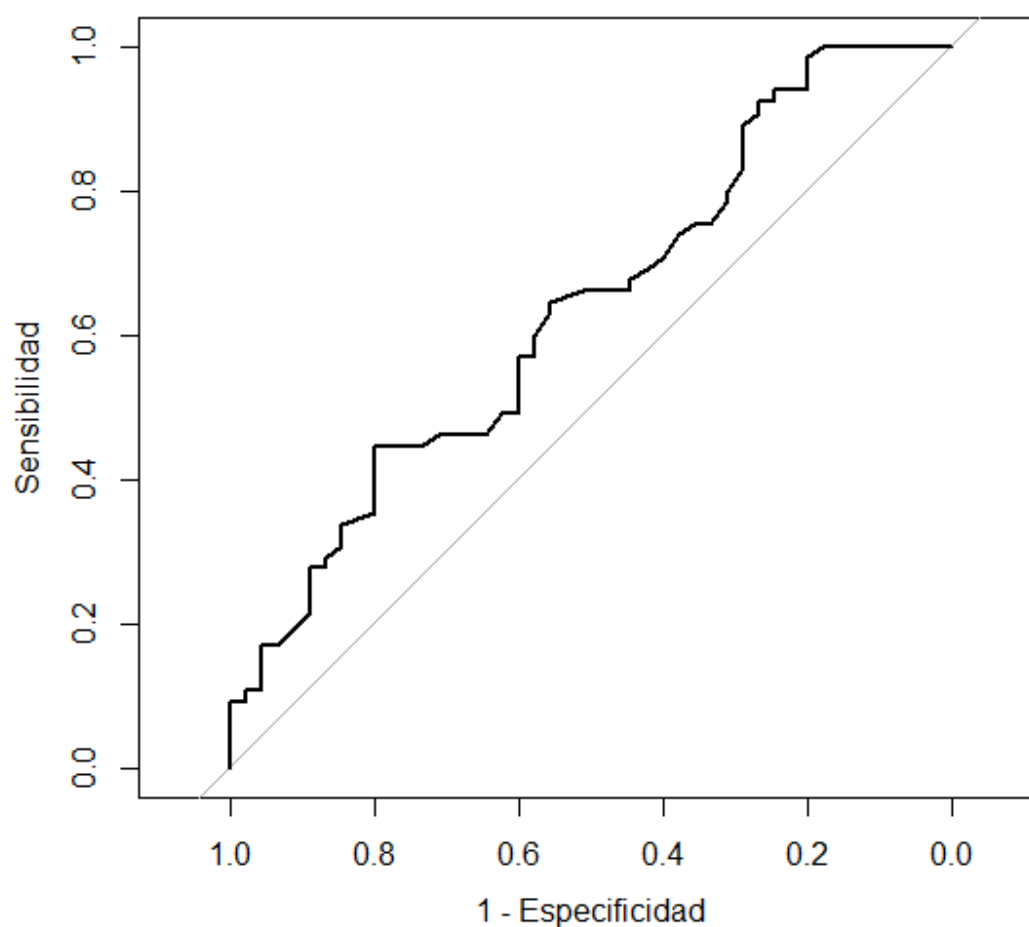
**Tabla 19.** Modelo multivariante para la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTSQ-s.

		OR	IC 95%	p-valor
Enfermedades autoinmunes	No	1		
	Sí	2,451	(1,008-5,964)	0,048*
Dosis de insulina total		0,981	(0,965-0,997)	0,018*

\* p &lt; 0,05

**Tabla 20.** Indicadores modelo multivariante para la frecuencia de hiperglucemias percibidas del cuestionario DTSQ-s.

n	n DTSQ-s hiperglucemia ≥ 10%	Chi2	p-valor	Área ROC	IC 95%
110	65	9,26	0,00974	0,634	(0,5283-0,7397)

**Figura 4.** Curva ROC de frecuencia de hiperglucemias percibidas.

#### 5.4.3. Factores asociados a la respuesta a la pregunta sobre frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s:

En el análisis univariante de las variables cualitativas, en la **tabla 21** se puede observar que la ausencia de complicaciones microvasculares se asocia a un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación media de la pregunta sobre la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s. En cuanto a las variables cuantitativas, en la **tabla 22** se observa que la dosis de insulina basal, la dosis nueva de insulina Degludec, el peso medio y el IMC medio son significativamente menores en el grupo en el que se produce un cambio mayor del 10% en la puntuación media de la pregunta sobre la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s que en el grupo donde el cambio de puntuación media es menor del 10% (**Figuras 5, 6 y 7**).

Si analizamos la magnitud de la asociación de las variables cualitativas, en la **tabla 23** se observa que no tener complicaciones microvasculares presenta asociación con el cambio en la puntuación media  $\geq 10\%$  de la pregunta sobre la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s (**Figura 8**). En el análisis de las variables cuantitativas, en la **tabla 24** se observa que un menor peso y un menor IMC, se asocia con tener más de un 10% de cambio en la puntuación media en la pregunta sobre la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s, es decir, con un empeoramiento.

En el modelo multivariante (**tabla 25**), el único factor significativo es la ausencia de complicaciones microvasculares. La edad actúa como variable de ajuste. Se observa cómo la ausencia de complicaciones microvasculares se asocia a un aumento  $\geq 10\%$  en la puntuación media en la pregunta sobre la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s. Es decir, los pacientes sin complicaciones microvasculares sienten que tras el cambio han presentado con más frecuencia episodios de hipoglucemias. El modelo multivariante ajusta bien a los datos (**tabla 26, figura 9**).

**Tabla 21.** Factores asociados a la respuesta a la pregunta sobre frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s:

		DTQS hipo dif < 10%		DTQS hipo dif >= 10%		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	31	48,4%	33	51,6%	0,686
	45-54 años	13	59,1%	9	40,9%	
	>= 55 años	12	50,0%	12	50,0%	
Sexo	Hombre	32	54,2%	27	45,8%	0,453
	Mujer	24	47,1%	27	52,9%	
Nivel estudios	Primarios/secundarios	25	54,3%	21	45,7%	0,541
	Universitarios	31	48,4%	33	51,6%	
Situación laboral	Activo	34	45,3%	41	54,7%	-
	Parado	9	64,3%	5	35,7%	
	Jubilado	11	64,7%	6	35,3%	
	Estudiante	2	50,0%	2	50,0%	
Vive solo	No	47	51,1%	45	48,9%	0,933
	Sí	9	50,0%	9	50,0%	
Conducción	No	23	54,8%	19	45,2%	0,525
	Sí	33	48,5%	35	51,5%	
Tabaquismo	Nunca	27	49,1%	28	50,9%	0,243
	Fumador	16	64,0%	9	36,0%	
	Exfumador	12	41,4%	17	58,6%	
Sedentarismo	No	37	47,4%	41	52,6%	0,255
	Sí	19	59,4%	13	40,6%	
HTA	No	40	50,6%	39	49,4%	0,926
	Sí	16	51,6%	15	48,4%	
DL	No	29	49,2%	30	50,8%	0,692
	Sí	27	52,9%	24	47,1%	
Enfermedad autoinmune	No	37	50,7%	36	49,3%	0,947
	Sí	19	51,4%	18	48,6%	
Antecedentes familiares de DM	No	25	50,0%	25	50,0%	0,791
	Sí	31	52,5%	28	47,5%	
Complicaciones macrovasculares	No	52	49,5%	53	50,5%	-
	Sí	4	80,0%	1	20,0%	
Complicaciones microvasculares	No	31	42,5%	42	57,5%	0,013*
	Sí	25	67,6%	12	32,4%	
Tipo de insulina basal	Glargina U100	21	48,8%	22	51,2%	0,728
	Detemir	35	52,2%	32	47,8%	
Dosis de insulina basal	1 dosis	15	45,5%	18	54,5%	0,454
	2 o más	41	53,2%	36	46,8%	
Hipoglucemias severas	No	52	53,6%	45	46,4%	0,122
	Sí	4	30,8%	9	69,2%	
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	52	53,6%	45	46,4%	0,122
	1 o más	4	30,8%	9	69,2%	
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	46	51,1%	44	48,9%	0,928
	Dif >= 10%	10	50,0%	10	50,0%	
Diferencia GPA	Dif < 10%	27	50,9%	26	49,1%	0,994
	Dif >= 10%	29	50,9%	28	49,1%	

\* p < 0,05. **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).



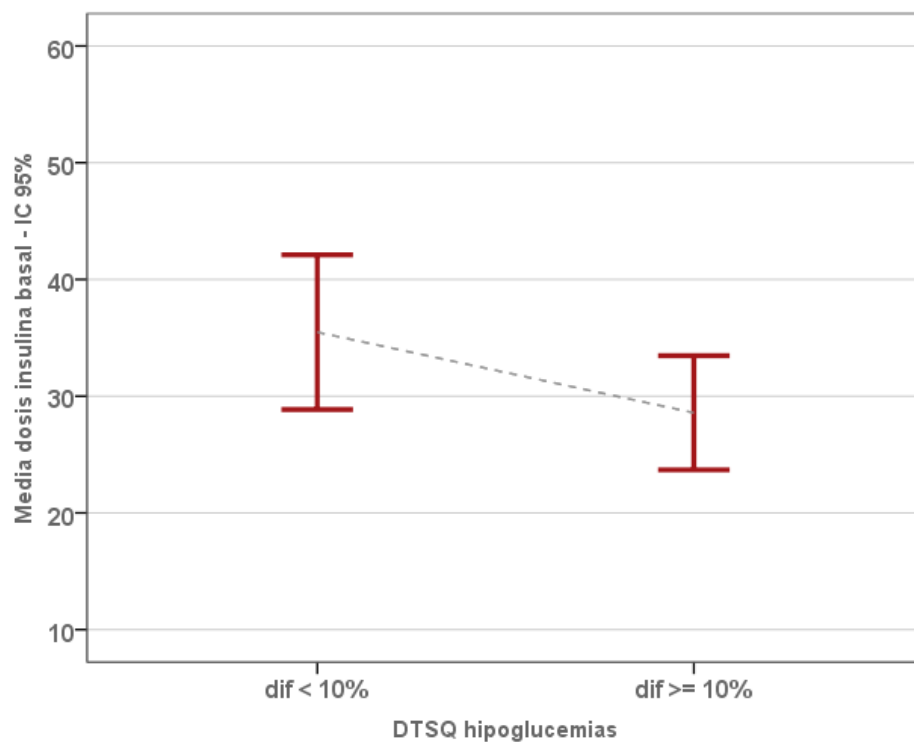
**Tabla 22.** Factores asociados a la respuesta a la pregunta sobre frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTQS-s:

	<b>DTQS hipoglucemias</b>	<b>n</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>p-valor</b>
Edad (años)	dif < 10%	56	20,0	85,0	44,1	15,1	0,478
	dif >= 10%	54	21,0	81,0	42,6	15,7	
Años de evolución	dif < 10%	56	2,0	43,0	19,7	11,5	0,596
	dif >= 10%	54	1,2	50,0	18,6	11,8	
Nº fármacos crónicos	dif < 10%	56	0,0	9,0	2,2	2,6	0,572
	dif >= 10%	54	0,0	9,0	2,1	2,7	
Dosis insulina total (U)	dif < 10%	56	20,0	168,0	55,7	30,1	0,080
	dif >= 10%	54	19,0	120,0	46,0	21,8	
Dosis insulina (U/Kg/día)	dif < 10%	56	0,27	1,89	0,72	0,33	0,580
	dif >= 10%	54	0,25	1,60	0,68	0,29	
Dosis insulina basal inicial (U)	dif < 10%	56	7,0	154,0	35,5	24,7	0,041*
	dif >= 10%	54	6,0	102,0	28,6	17,9	
Dosis nueva insulina Degludec (U)	dif < 10%	56	8,0	124,0	27,7	19,2	0,040*
	dif >= 10%	54	4,0	83,0	22,5	14,8	
PAS (mmHg)	dif < 10%	56	90,0	157,0	126,1	15,7	0,267
	dif >= 10%	54	95,0	157,0	123,4	12,5	
PAD (mmHg)	dif < 10%	56	54,0	91,0	75,3	8,6	0,202
	dif >= 10%	54	58,0	102,0	77,2	9,2	
PESO (Kg)	dif < 10%	56	51,1	114,0	75,7	14,2	0,022*
	dif >= 10%	54	43,8	104,5	68,9	13,3	
TALLA (cm)	dif < 10%	56	150,0	189,0	170,4	9,3	0,428
	dif >= 10%	54	149,0	185,0	168,7	9,3	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	dif < 10%	56	19,8	37,9	26,1	4,4	0,023*
	dif >= 10%	54	17,0	36,4	24,2	3,7	
HbA1c (%)	dif < 10%	56	6,2	10,7	8,0	1,1	0,129
	dif >= 10%	54	5,3	11,3	7,7	1,2	
GPA (mg/dL)	dif < 10%	56	64,0	345,0	169,3	73,2	0,193
	dif >= 10%	54	22,0	290,0	148,6	62,3	
Creatinina (mg/dL)	dif < 10%	56	0,5	1,1	0,8	0,1	0,909
	dif >= 10%	54	0,6	1,4	0,9	0,2	
FG (ml/min)	dif < 10%	56	55,0	130,0	97,7	14,9	0,450
	dif >= 10%	54	60,0	122,0	95,7	15,4	
CT (mg/dL)	dif < 10%	56	110,0	238,0	160,3	28,6	0,282
	dif >= 10%	54	117,0	230,0	165,0	25,9	
HDL-c (mg/dL)	dif < 10%	56	29,0	106,0	56,1	16,7	0,067
	dif >= 10%	54	38,0	110,0	61,6	16,2	
LDL-c (mg/dL)	dif < 10%	56	49,0	162,0	88,8	21,3	0,418
	dif >= 10%	54	38,0	139,0	90,2	19,0	
TG (mg/dL)	dif < 10%	56	32,0	267,0	79,6	41,4	0,733
	dif >= 10%	54	32,0	157,0	73,6	28,6	

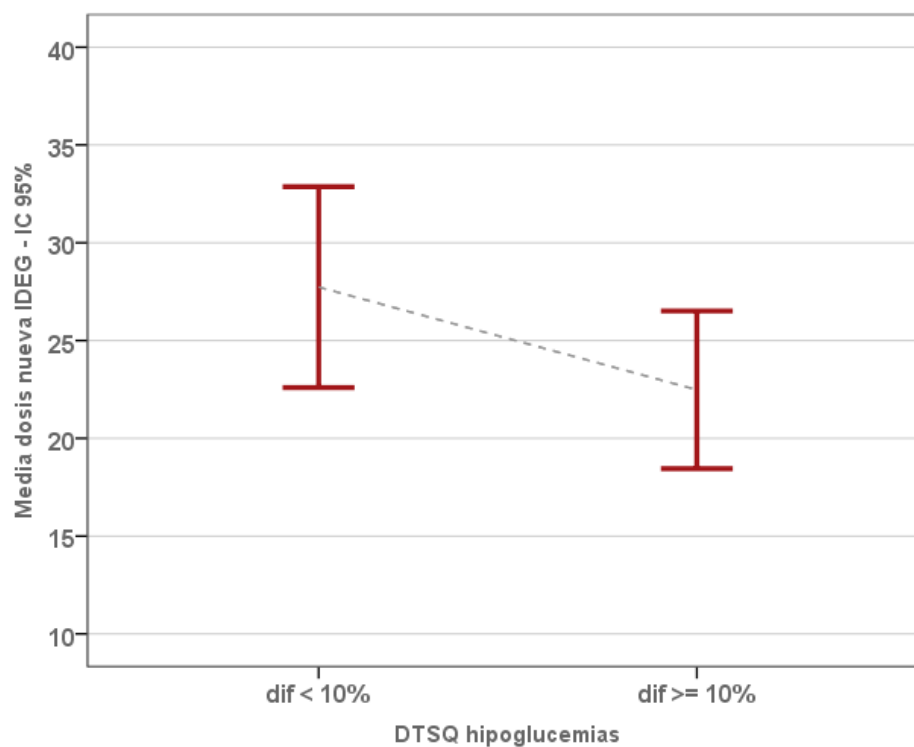
\* p &lt; 0,05.

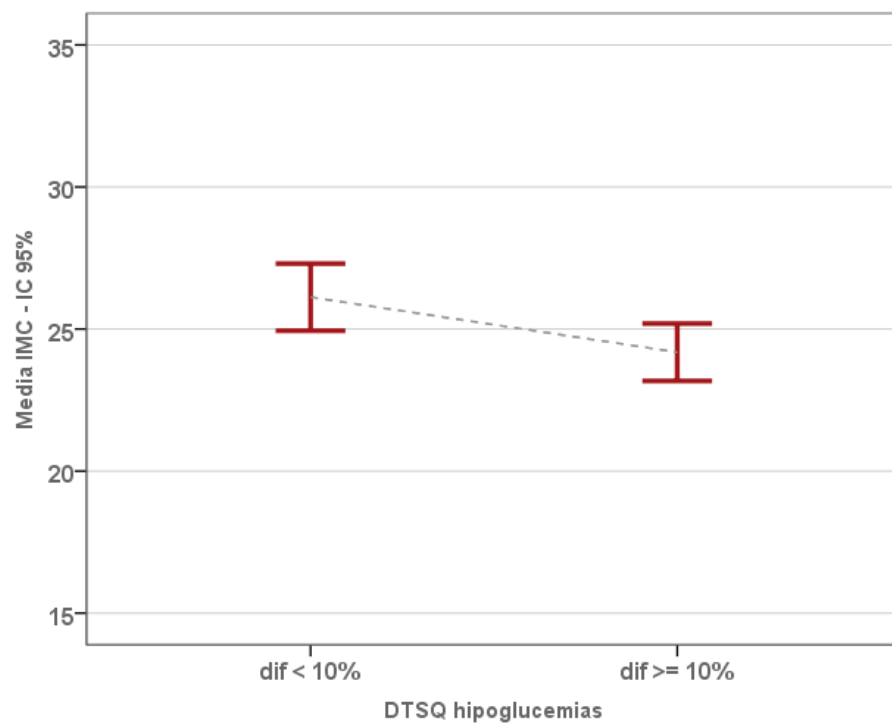
**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Figura 5.** Asociación entre dosis de insulina basal e hipoglucemias percibidas con el cuestionario DTSQ:



**Figura 6.** Asociación entre dosis nueva de insulina Degludec e hipoglucemias percibidas con el cuestionario DTSQ:



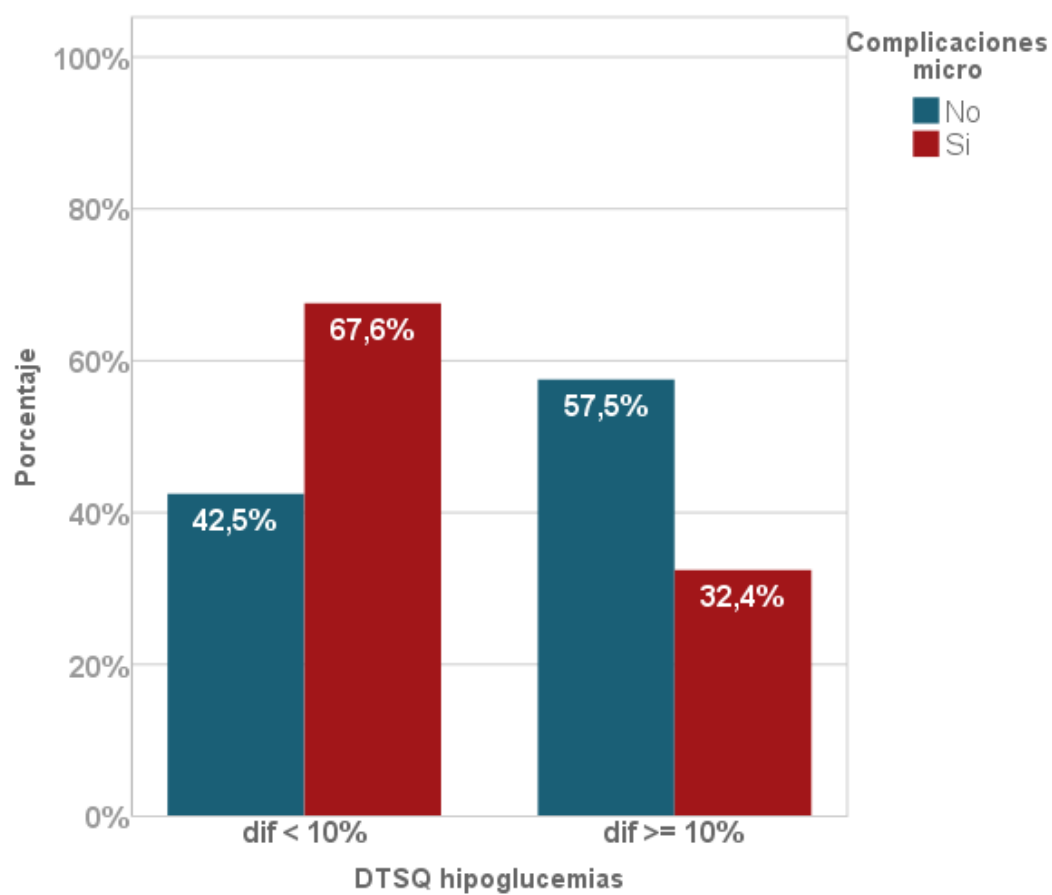
**Figura 7.** Asociación entre IMC e hipoglucemias percibidas con el cuestionario DTSQ:

**Tabla 23.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para frecuencia de hipoglucemias percibidas  $\geq 10\%$  en el cuestionario DTSQ-s, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple.

DTSQ-s hipoglucemias		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,65	(0,24-1,73)	0,390
	$\geq 55$ años	0,94	(0,37-2,40)	0,896
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	0,75	(0,35-1,59)	0,453
Nivel estudios	Universitarios	1		
	Prim-secundarios	0,79	(0,37-1,69)	0,541
Situación laboral	Activo	1		
	Parado	0,46	(0,14-1,51)	0,200
	Jubilado	0,45	(0,15-1,35)	0,155
	Estudiante	0,83	(0,11-6,20)	0,855
Vive solo	No	1		
	Sí	1,04	(0,38-2,87)	0,933
Conducción	No	1		
	Sí	1,28	(0,59-2,78)	0,526
Tabaquismo	Nunca	1		
	Fumador	0,54	(0,21-1,43)	0,218
	Exfumador	1,37	(0,55-3,39)	0,501
Sedentarismo	No	1		
	Sí	0,62	(0,27-1,42)	0,257
HTA	No	1		
	Sí	0,96	(0,42-2,21)	0,926
DL	No	1		
	Sí	0,86	(0,41-1,82)	0,692
Enfermedades autoinmunes	No	1		
	Sí	0,97	(0,44-2,15)	0,947
Antecedentes familiares de DM	No	1		
	Sí	0,90	(0,42-1,92)	0,791
Complicaciones macrovasculares	No	1		
	Sí	0,25	(0,03-2,27)	0,216
Complicaciones microvasculares	No	1		
	Sí	0,35	(0,15-0,81)	0,014*
Tipo de insulina basal	Detemir	1		
	Glargina U100	0,87	(0,41-1,88)	0,728
Dosis insulina basal	>1 dosis	1		
	1 dosis	1,37	(0,60-3,10)	0,454
Hipoglucemias severas	No	1		
	Sí	2,60	(0,75-9,02)	0,132
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	1		
	$\geq 1$	2,60	(0,75-9,02)	0,132
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq 10\%$	1,05	(0,40-2,76)	0,928
Diferencia GPA	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq 10\%$	1,00	(0,47-2,12)	0,994

\*  $p < 0,05$ . **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Figura 8.** Asociación entre complicaciones microvasculares e hipoglucemias percibidas con el cuestionario DTSQ:



**Tabla 24.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para frecuencia de hipoglucemias percibidas  $\geq 10\%$  en el cuestionario DTSQ-s, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple.

DTQS hipoglucemias	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	0,99	(0,97-1,02)	0,613
Años de evolución	0,99	(0,96-1,02)	0,632
Nº de fármacos crónicos	0,97	(0,85-1,12)	0,727
Dosis de insulina total (U)	0,99	(0,97-1,00)	0,066
Dosis de insulina (U/Kg/día)	0,67	(0,19-2,28)	0,519
Dosis de insulina basal (U)	0,98	(0,96-1,00)	0,111
Dosis nueva Degludec (U)	0,98	(0,96-1,01)	0,124
PAS (mmHg)	0,99	(0,96-1,01)	0,321
PAD (mmHg)	1,03	(0,98-1,07)	0,256
PESO (Kg)	0,96	(0,94-0,99)	0,013*
TALLA (cm)	0,98	(0,94-1,02)	0,330
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,89	(0,80-0,98)	0,018*
HbA1c (%)	0,82	(0,59-1,14)	0,236
GPA (mg/dL)	1,00	(0,99-1,00)	0,115
Creatinina (mg/dL)	1,64	(0,12-21,7)	0,709
FG (ml/min)	0,99	(0,97-1,02)	0,495
CT (mg/dL)	1,01	(0,99-1,02)	0,364
HDL-c (mg/dL)	1,02	(1,00-1,05)	0,085
LDL-c (mg/dL)	1,00	(0,98-1,02)	0,708
TG (mg/dL)	1,00	(0,98-1,01)	0,379

\*  $p < 0,05$ .

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 25.** Modelo multivariante para la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTSQ-s.

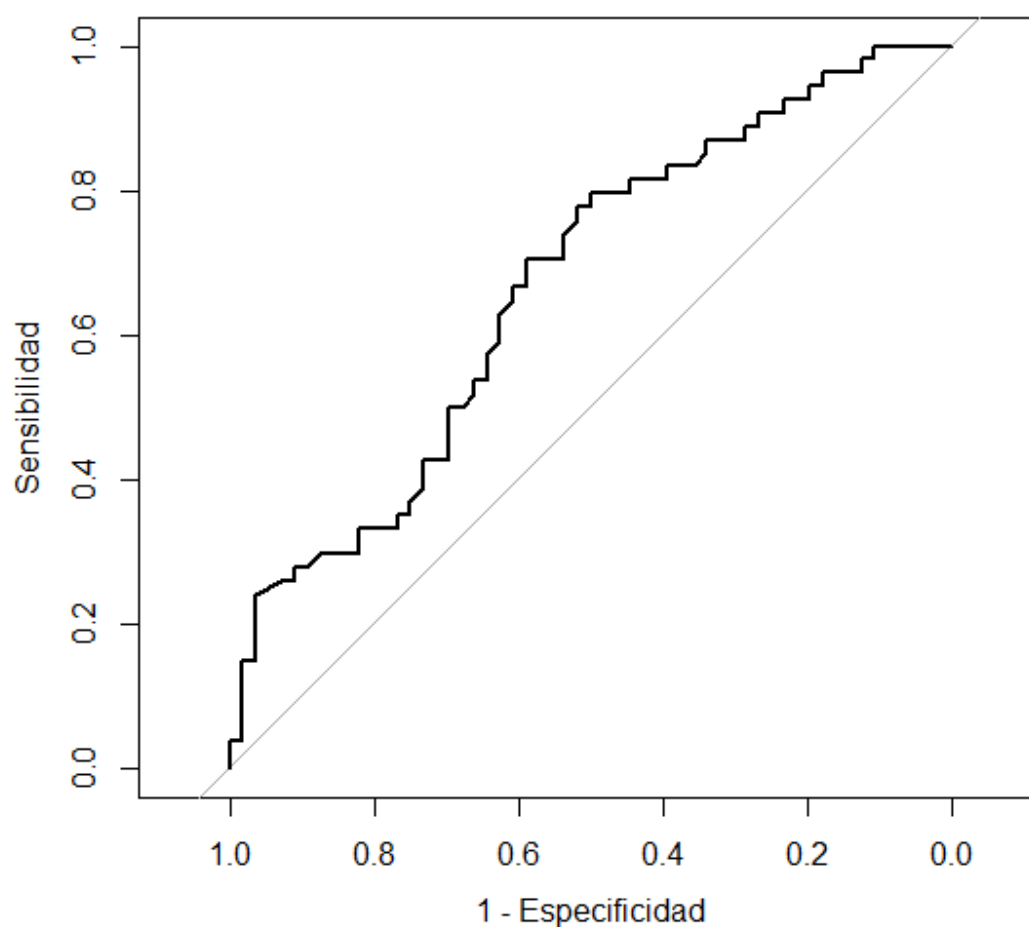
		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,905	(0,315-2,604)	0,853
	$\geq 55$ años	1,345	(0,449-4,028)	0,597
Complicaciones microvasculares	No	1		
	Sí	0,385	(0,148-0,997)	0,049*
IMC basal		0,911	(0,821-1,012)	0,082

\*  $p < 0,05$

**Tabla 26.** Indicadores modelo multivariante para la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario DTSQ-s.

n	n DTQS hipo $\geq$ 10%	Chi2	p-valor	Área ROC	IC 95%
110	54	10,56	0,03196	0,6675	(0,5666-0,7684)

**Figura 9.** Curva ROC de frecuencia de hipoglucemias percibidas.



#### 5.4.4. Factores asociados a la respuesta al cuestionario HFS-II

En el análisis univariante de las variables cualitativas, en la **tabla 27** se observa que los sujetos que no conducen se asocian a un cambio  $\geq 10\%$  en la puntuación del cuestionario HSF-II. En cuanto a las variables cuantitativas, en la **tabla 28** se observa que ninguna de las variables muestra asociación estadísticamente significativa con un aumento en la puntuación mayor o igual al 10% en la puntuación media del cuestionario HFS-II.

Si analizamos la magnitud de la asociación de las variables cualitativas, en la **tabla 29** se observa que conducir vehículos presenta una asociación estadísticamente significativa con el cambio en la puntuación media de más del 10% en el cuestionario HFS-II. En el análisis de las variables cuantitativas, en la **tabla 30** se observa que ninguna de las variables presenta una asociación estadísticamente significativa con el cambio en la puntuación media de más del 10% en el cuestionario HFS-II.

En el modelo multivariante (**tabla 31**) los factores significativos son la conducción, el estar jubilado y el estar en activo. La edad actúa como variable de ajuste. La conducción se asocia con tener más de un 10% de cambio en la puntuación media del cuestionario HSF-II (**figura 10**). Es decir, conducir, estar jubilado y estar en activo se asocia con mayor cambio en el HFS-II, que significa mayor preocupación a padecer hipoglucemias y sus consecuencias. El modelo multivariante ajusta bien a los datos (**tabla 32, figura 11**).



**Tabla 27.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario HFS-II:

		HSF-II dif < 10%		HSF-II dif >= 10%		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	48	75,0%	16	25,0%	0,177
	45-54 años	19	86,4%	3	13,6%	
	>= 55 años	15	62,5%	9	37,5%	
Sexo	Hombre	44	74,6%	15	25,4%	0,994
	Mujer	38	74,5%	13	25,5%	
Nivel de estudios	Primarios/secundarios	36	78,3%	10	21,7%	0,448
	Universitarios	46	71,9%	18	28,1%	
Situación laboral	Activo	57	76,0%	18	24,0%	-
	Parado	13	92,9%	1	7,1%	
	Jubilado	9	52,9%	8	47,1%	
	Estudiante	3	75,0%	1	25,0%	
Vive solo	No	71	77,2%	21	22,8%	-
	Sí	11	61,1%	7	38,9%	
Conducción	No	25	59,5%	17	40,5%	0,004*
	Sí	57	83,8%	11	16,2%	
Tabaquismo	Nunca	41	74,5%	14	25,5%	0,813
	Fumador	18	72,0%	7	28,0%	
	Exfumador	23	79,3%	6	20,7%	
Sedentarismo	No	60	76,9%	18	23,1%	0,371
	Sí	22	68,8%	10	31,3%	
HTA	No	61	77,2%	18	22,8%	0,305
	Sí	21	67,7%	10	32,3%	
Dislipemia	No	45	76,3%	14	23,7%	0,655
	Sí	37	72,5%	14	27,5%	
Enfermedad autoinmune	No	55	75,3%	18	24,7%	0,788
	Sí	27	73,0%	10	27,0%	
Antecedentes familiares DM	No	39	78,0%	11	22,0%	0,417
	Sí	42	71,2%	17	28,8%	
Complicaciones macrovasculares	No	80	76,2%	25	23,8%	-
	Sí	2	40,0%	3	60,0%	
Complicaciones microvasculares	No	58	79,5%	15	20,5%	0,097
	Sí	24	64,9%	13	35,1%	
Tipo de insulina basal	Glargina U100	32	74,4%	11	25,6%	0,980
	Detemir	50	74,6%	17	25,4%	
Dosis de insulina basal	1 dosis	25	75,8%	8	24,2%	0,848
	2 o más	57	74,0%	20	26,0%	
Hipoglucemias severas	No	71	73,2%	26	26,8%	-
	Sí	11	84,6%	2	15,4%	
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	71	73,2%	26	26,8%	-
	1 o más	11	84,6%	2	15,4%	
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	69	76,7%	21	23,3%	0,279
	Dif >= 10%	13	65,0%	7	35,0%	
Diferencia Glucemia basal	Dif < 10%	41	77,4%	12	22,6%	0,514
	Dif >= 10%	41	71,9%	16	28,1%	

\* p < 0,05. **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 28.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario HFS-II:

	HFS-II	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	p-valor
Edad (años)	dif < 10%	82	20,0	71,0	41,7	13,4	0,112
	dif >= 10%	28	21,0	85,0	48,2	19,7	
Años de evolución	dif < 10%	82	1,2	50,0	19,3	12,4	0,766
	dif >= 10%	28	4,0	38,0	18,6	9,1	
Nº fármacos crónicos	dif < 10%	82	,0	8,0	1,9	2,4	0,099
	dif >= 10%	28	,0	9,0	3,0	3,2	
Dosis insulina total (U)	dif < 10%	82	19,0	144,0	50,7	25,8	0,875
	dif >= 10%	28	20,0	168,0	51,6	29,5	
Dosis insulina (U/Kg/día)	dif < 10%	82	,25	1,89	,68	,29	0,403
	dif >= 10%	28	,27	1,80	,74	,36	
Dosis insulina basal inicial (U)	dif < 10%	82	6,0	106,0	31,9	19,8	0,886
	dif >= 10%	28	7,0	154,0	32,6	27,3	
Dosis nueva insulina Degludec (U)	dif < 10%	82	4,0	83,0	25,0	15,4	0,854
	dif >= 10%	28	8,0	124,0	25,7	22,1	
PAS (mmHg)	dif < 10%	82	90,0	157,0	124,8	14,5	0,919
	dif >= 10%	28	102,0	157,0	124,5	13,3	
PAD (mmHg)	dif < 10%	82	54,0	102,0	76,3	9,1	0,949
	dif >= 10%	28	58,0	90,0	76,1	8,6	
PESO (Kg)	dif < 10%	82	43,8	114,0	72,5	14,3	0,850
	dif >= 10%	28	45,0	102,0	71,9	13,7	
TALLA (cm)	dif < 10%	82	149,0	189,0	169,5	9,2	0,840
	dif >= 10%	28	151,0	185,0	169,9	9,9	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	dif < 10%	82	17,0	37,9	25,2	4,1	0,915
	dif >= 10%	28	19,4	35,9	25,1	4,3	
HbA1c (%)	dif < 10%	82	5,3	10,7	7,8	1,2	0,420
	dif >= 10%	28	6,2	11,3	8,0	1,3	
GPA (mg/dL)	dif < 10%	82	22,0	345,0	153,9	67,9	0,172
	dif >= 10%	28	64,0	297,0	174,5	69,4	
Creatinina (mg/dL)	dif < 10%	82	,5	1,2	,8	,1	0,183
	dif >= 10%	28	,7	1,4	,9	,2	
FG (ml/min)	dif < 10%	82	70,0	130,0	98,3	13,3	0,117
	dif >= 10%	28	55,0	116,0	92,1	19,1	
CT (mg/dL)	dif < 10%	82	110,0	230,0	161,4	27,4	0,440
	dif >= 10%	28	117,0	238,0	166,0	27,1	
HDL-c (mg/dL)	dif < 10%	82	29,0	110,0	58,4	17,5	0,676
	dif >= 10%	28	34,0	81,0	60,0	13,6	
LDL-c (mg/dL)	dif < 10%	82	38,0	139,0	88,7	18,9	0,474
	dif >= 10%	28	53,0	162,0	91,9	23,4	
TG (mg/dL)	dif < 10%	82	32,0	267,0	76,2	38,2	0,825
	dif >= 10%	28	36,0	133,0	77,9	27,4	

\* p &lt; 0,05.

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 29.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para HSF-II  $\geq$  10%, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple.

HFS-II		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años			
	45-54 años	0,47	(0,12-1,81)	0,275
	$\geq$ 55 años	1,80	(0,66-4,9)	0,250
Sexo	Mujer			
	Hombre	1,00	(0,42-2,36)	0,994
Nivel estudios	Universitarios			
	Prim-secundarios	0,71	(0,29-1,72)	0,449
Situación laboral	Activo			
	Parado	0,24	(0,03-1,99)	0,188
	Jubilado	2,81	(0,95-8,37)	0,063
	Estudiante	1,06	(0,1-10,79)	0,964
Vive solo	No			
	Sí	2,15	(0,74-6,24)	0,159
Conducción	No			
	Sí	0,28	(0,12-0,69)	0,006*
Tabaquismo	Nunca			
	Fumador	1,14	(0,39-3,3)	0,811
	Exfumador	0,76	(0,26-2,26)	0,626
Sedentarismo	No			
	Sí	1,52	(0,61-3,78)	0,373
HTA	No			
	Sí	1,61	(0,64-4,04)	0,307
DL	No			
	Sí	1,22	(0,52-2,87)	0,655
Enfermedades autoinmunes	No			
	Sí	1,13	(0,46-2,78)	0,788
Antecedentes familiares de DM	No			
	Sí	1,44	(0,6-3,44)	0,418
Complicaciones macrovasculares	No			
	Sí	4,80	(0,76-30,37)	0,096
Complicaciones microvasculares	No			
	Sí	2,09	(0,87-5,06)	0,100
Tipo de insulina basal	Detemir			
	Glargina U100	0,99	(0,41-2,38)	0,980
Dosis insulina basal	>1 dosis			
	1 dosis	0,91	(0,35-2,35)	0,849
Hipoglucemias severas	No			
	Sí	0,50	(0,1-2,39)	0,383
Nº hipoglucemias severas	Ninguna			
	$\geq$ 1	0,50	(0,1-2,39)	0,383
Diferencia HbA1c	Dif < 10%			
	Dif $\geq$ 10%	1,77	(0,62-5,01)	0,283
Diferencia GPA	Dif < 10%			
	Dif $\geq$ 10%	1,33	(0,56-3,17)	0,514

\*  $p < 0,05$ . **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 30.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para HSF-II  $\geq$  10%, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple.

HFS-II	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	1,03	(0,99-1,06)	0,057
Años de evolución	1,00	(0,96-1,03)	0,795
Nº de fármacos crónicos	1,16	(1,00-1,35)	0,057
Dosis de insulina total (U)	1,00	(0,99-1,02)	0,874
Dosis de insulina total (U/Kg/día)	1,78	(0,46-6,78)	0,401
Dosis de insulina basal (U)	1,00	(0,98-1,02)	0,884
Dosis nueva Degludec (U)	1,00	(0,98-1,03)	0,852
PAS (mmHg)	1,00	(0,97-1,03)	0,918
PAD (mmHg)	1,00	(0,95-1,05)	0,949
PESO (Kg)	1,00	(0,97-1,03)	0,848
TALLA (cm)	1,00	(0,96-1,05)	0,838
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,99	(0,90-1,10)	0,914
HbA1c (%)	1,16	(0,81-1,66)	0,417
GPA (mg/dL)	1,00	(1,00-1,01)	0,173
Creatinina (mg/dL)	7,38	(0,38-142,1)	0,185
FG (ml/min)	0,97	(0,95-1,00)	0,062
CT (mg/dL)	1,01	(0,99-1,02)	0,437
HDL-c (mg/dL)	1,01	(0,98-1,03)	0,673
LDL-c (mg/dL)	1,01	(0,99-1,03)	0,471
TG (mg/dL)	1,00	(0,99-1,01)	0,824

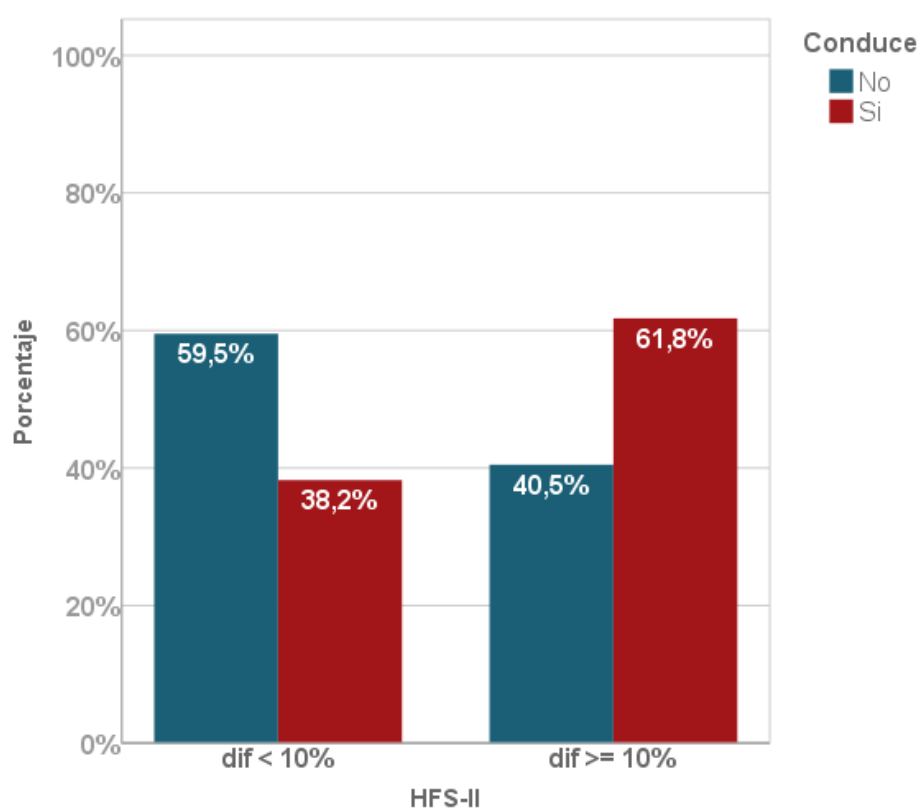
\* p &lt; 0,05

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 31.** Modelo multivariante para la frecuencia de hipoglucemias percibidas del cuestionario HFS-II.

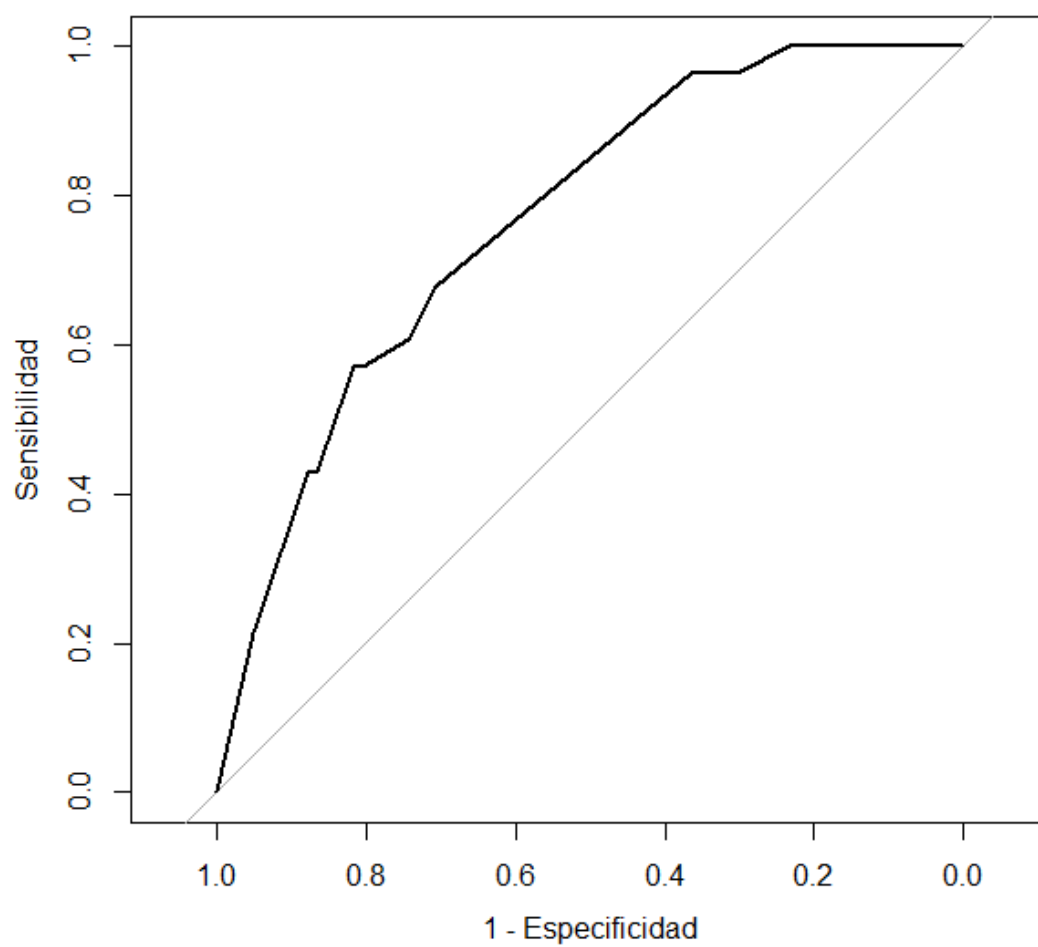
		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,307	(0,072-1,303)	0,109
	>= 55 años	1,328	(0,266-6,640)	0,730
Conducción	Sí	1		
	No	5,239	(1,800-15,247)	0,002*
Laboral	Parado	1		
	Jubilado	12,408	(1,056-145,792)	0,045*
	Activo	13,673	(1,394-134,079)	0,025*
	Estudiante	6,863	(0,277-170,173)	0,240

\* p &lt; 0,05

**Figura 10.** Asociación entre la conducción y respuesta al cuestionario HFS-II:

**Tabla 32.** Indicadores modelo multivariante para el cuestionario HFS-II.

n	n HSF-II $\geq$ 10%	Chi2	p-valor	Área ROC	IC 95%
110	28	19,1	0,00405	0,7676	(0,6753-0,86)

**Figura 11.** Curva ROC para HFS-II.

#### 5.4.5. Factores asociados a la respuesta al cuestionario E-5D medida mediante el índice EQ

En análisis univariante de las variables cualitativas, en la **tabla 33** se puede observar que los pacientes en tratamiento previo con insulina basal Glargina U100 (**Figura 12**) y los que utilizaban una sola dosis de insulina basal antes del cambio terapéutico se asocian a un cambio de más del 10% en la puntuación media del cuestionario EQ-5D medido como índice EQ. En cuanto a las variables cuantitativas, en la **tabla 34** se observa que el nivel medio de HbA1c es significativamente superior en el grupo en el que se produce un cambio mayor del 10% en la puntuación media en el cuestionario EQ-5D medido como índice EQ (8,3%) que en el grupo donde el cambio de puntuación media es menor del 10% (7,8%).

Si analizamos la magnitud de la asociación de las variables cualitativas, en la **tabla 35** se observa que el tratamiento previo con insulina basal Glargina y estar con una sola dosis de Glargina presentan una asociación estadísticamente significativa con el cambio en la puntuación media de más del 10% en el cuestionario EQ-5D medido como índice EQ. En el análisis de las variables cuantitativas, en la **tabla 36** se observa que no hay asociación significativa en ninguna de las variables.

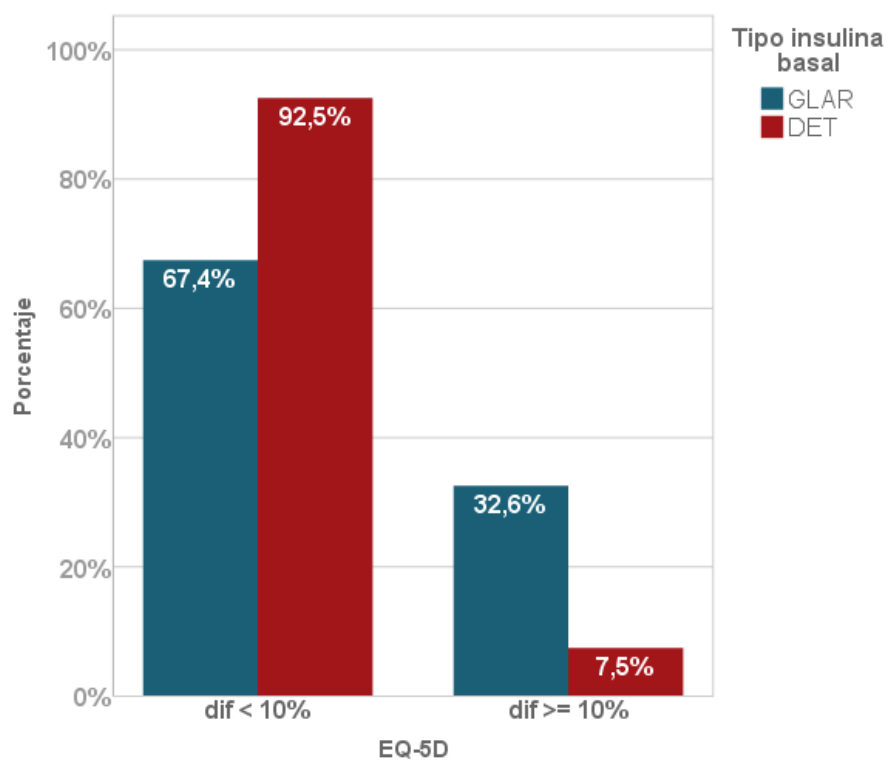
En el modelo multivariante (**tabla 37**), los factores significativos son la edad, el sedentarismo, la ausencia de enfermedades autoinmunes, el tipo de insulina basal y la HbA1c. El sexo actúa como variable de ajuste. Tener entre 45-54 años, no ser sedentario, presentar enfermedad autoinmune concomitante, haber estado con insulina basal Glargina U100 previamente y el tener valores altos de HbA1c basales se asocian con una mayor probabilidad de presentar más de un 10% de cambio en la puntuación media en el cuestionario EQ-5D medido como índice EQ (**Figura 13**). Es decir, tener peor puntuación en el test de calidad de vida. El modelo multivariante ajusta bien a los datos (**tabla 38, figura 14**).

**Tabla 33.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario EQ-5D medida como índice EQ. Variables cualitativas.

		EUROQ dif < 10%		EUROQ dif >= 10%		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	52	81,3%	12	18,8%	-
	45-54 años	20	90,9%	2	9,1%	
	>= 55 años	19	79,2%	5	20,8%	
Sexo	Hombre	46	78,0%	13	22,0%	0,155
	Mujer	45	88,2%	6	11,8%	
Nivel estudios	Prim-secundarios	35	76,1%	11	23,9%	0,118
	Universitarios	56	87,5%	8	12,5%	
Situación laboral	Activo	65	86,7%	10	13,3%	-
	Parado	11	78,6%	3	21,4%	
	Jubilado	12	70,6%	5	29,4%	
	Estudiante	3	75,0%	1	25,0%	
Vive solo	No	76	82,6%	16	17,4%	-
	Sí	15	83,3%	3	16,7%	
Conducción	No	34	81,0%	8	19,0%	0,699
	Sí	57	83,8%	11	16,2%	
Tabaquismo	Nunca	43	78,2%	12	21,8%	0,410
	Fumador	21	84,0%	4	16,0%	
	Exfumador	26	89,7%	3	10,3%	
Sedentarismo	No	68	87,2%	10	12,8%	0,054
	Sí	23	71,9%	9	28,1%	
HTA	No	66	83,5%	13	16,5%	0,717
	Sí	25	80,6%	6	19,4%	
DL	No	50	84,7%	9	15,3%	0,547
	Sí	41	80,4%	10	19,6%	
Enfermedad autoinmune	No	57	78,1%	16	21,9%	0,070
	Sí	34	91,9%	3	8,1%	
Antecedentes familiares de DM	No	41	82,0%	9	18,0%	0,885
	Sí	49	83,1%	10	16,9%	
Complicaciones macrovasculares	No	87	82,9%	18	17,1%	-
	Sí	4	80,0%	1	20,0%	
Complicaciones microvasculares	No	62	84,9%	11	15,1%	0,390
	Sí	29	78,4%	8	21,6%	
Tipo de insulina basal	Glargina U100	29	67,4%	14	32,6%	0,001*
	Detemir	62	92,5%	5	7,5%	
Dosis de insulina basal	1 dosis	23	69,7%	10	30,3%	0,018*
	2 o más	68	88,3%	9	11,7%	
Hipoglucemias severas	No	79	81,4%	18	18,6%	-
	Sí	12	92,3%	1	7,7%	
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	79	81,4%	18	18,6%	-
	1 o más	12	92,3%	1	7,7%	
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	77	85,6%	13	14,4%	-
	Dif >= 10%	14	70,0%	6	30,0%	
Diferencia GPA	Dif < 10%	45	84,9%	8	15,1%	0,560
	Dif >= 10%	46	80,7%	11	19,3%	

\* p < 0,05. **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).



**Figura 12.** Asociación entre tipo de insulina basal y respuesta al cuestionario EQ-5D.

**Tabla 34.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario EQ-5D medida como índice EQ. Variables cuantitativas. Test U de Mann-Whitney.

	EQ-5D	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	p-valor
Edad (años)	dif < 10%	91	20,0	81,0	43,2	15,0	0,984
	dif ≥ 10%	19	22,0	85,0	44,3	17,5	
Años de evolución	dif < 10%	91	1,2	50,0	19,4	11,4	0,506
	dif ≥ 10%	19	2,0	38,0	17,8	12,7	
Nº fármacos crónicos	dif < 10%	91	0,0	9,0	2,2	2,7	0,848
	dif ≥ 10%	19	0,0	9,0	2,0	2,6	
Dosis insulina total (U)	dif < 10%	91	19,0	168,0	51,4	27,8	0,978
	dif ≥ 10%	19	19,0	86,0	49,0	21,2	
Dosis insulina (U/Kg/día)	dif < 10%	91	0,25	1,89	0,71	0,32	0,550
	dif ≥ 10%	19	0,26	1,18	0,64	0,26	
Dosis insulina basal inicial (U)	dif < 10%	91	6,0	154,0	32,4	23,1	0,728
	dif ≥ 10%	19	9,0	58,0	30,4	14,5	
Dosis nueva insulina Degludec (U)	dif < 10%	91	4,0	124,0	25,5	18,3	0,887
	dif ≥ 10%	19	7,0	45,0	23,3	11,4	
PAS (mmHg)	dif < 10%	91	90,0	157,0	124,7	14,4	0,975
	dif ≥ 10%	19	103,0	148,0	124,7	13,6	
PAD (mmHg)	dif < 10%	91	54,0	91,0	76,1	8,7	0,959
	dif ≥ 10%	19	58,0	102,0	76,7	10,2	
PESO (Kg)	dif < 10%	91	43,8	114,0	71,7	14,6	0,152
	dif ≥ 10%	19	56,3	98,0	75,4	11,1	
TALLA (cm)	dif < 10%	91	149,0	187,0	168,9	9,1	0,105
	dif ≥ 10%	19	155,0	189,0	172,8	10,0	
IMC (Kg/m2)	dif < 10%	91	17,0	37,9	25,1	4,4	0,420
	dif ≥ 10%	19	21,6	30,3	25,3	2,6	
HbA1c (%)	dif < 10%	91	5,3	11,3	7,8	1,2	0,042*
	dif ≥ 10%	19	6,3	10,6	8,3	1,2	
GPA (mg/dL)	dif < 10%	91	22,0	345,0	156,2	69,2	0,337
	dif ≥ 10%	19	83,0	277,0	173,1	65,5	
Creatinina (mg/dL)	dif < 10%	91	0,5	1,4	0,8	0,1	0,271
	dif ≥ 10%	19	0,7	1,1	0,9	0,1	
FG (ml/min)	dif < 10%	91	55,0	130,0	96,9	15,2	0,928
	dif ≥ 10%	19	56,0	116,0	96,0	15,2	
CT (mg/dL)	dif < 10%	91	110,0	238,0	162,3	26,2	0,975
	dif ≥ 10%	19	117,0	230,0	164,2	32,7	
HDL-c (mg/dL)	dif < 10%	91	29,0	110,0	59,3	16,7	0,424
	dif ≥ 10%	19	39,0	104,0	56,6	16,2	
LDL-c (mg/dL)	dif < 10%	91	38,0	162,0	89,2	19,6	0,770
	dif ≥ 10%	19	53,0	130,0	90,8	22,7	
TG (mg/dL)	dif < 10%	91	32,0	267,0	74,9	35,2	0,222
	dif ≥ 10%	19	43,0	175,0	85,2	37,4	

\* p &lt; 0,05

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 35.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para índice EQ  $\geq 10\%$ , estimado por modelos logísticos. Ajuste simple. Variables cualitativas.

EQ-5D índice EQ		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,43	(0,09-2,11)	0,300
	$\geq 55$ años	1,14	(0,35-3,67)	0,826
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	2,12	(0,74-6,06)	0,161
Nivel estudios	Prim-secundarios	1		
	Universitarios	2,20	(0,81-6,00)	0,124
Situación laboral	Activo	1		
	Parado	1,77	(0,42-7,48)	0,436
	Jubilado	2,71	(0,79-9,34)	0,115
	Estudiante	2,17	(0,2-22,93)	0,521
Vive solo	No	1		
	Sí	0,95	(0,25-3,67)	0,941
Conducción	No	1		
	Sí	0,82	(0,30-2,24)	0,699
Tabaquismo	Nunca	1		
	Fumador	0,68	(0,20-2,37)	0,548
	Exfumador	0,41	(0,11-1,60)	0,202
Sedentarismo	No	1		
	Sí	2,66	(0,96-7,36)	0,059
HTA	No	1		
	Sí	1,22	(0,42-3,56)	0,718
DL	No	1		
	Sí	1,36	(0,50-3,65)	0,548
Enfermedad autoinmune	No	1		
	Sí	0,31	(0,09-1,16)	0,082
Antecedentes familiares de DM	No	1		
	Sí	0,93	(0,34-2,51)	0,885
Complicaciones macrovasculares	No	1		
	Sí	1,21	(0,13-11,46)	0,869
Complicaciones microvasculares	No	1		
	Sí	1,55	(0,57-4,28)	0,393
Tipo de insulina basal	Glargina U100	1		
	Detemir	5,98	(1,96-18,20)	0,002*
Dosis de insulina basal	1 dosis	1		
	2 o más	3,29	(1,19-9,08)	0,022*
Hipoglucemias severas	No	1		
	Sí	0,37	(0,04-3,00)	0,349
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	1		
	1 o más	0,37	(0,04-3,00)	0,349
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq 10\%$	2,54	(0,83-7,80)	0,104
Diferencia GPA	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq 10\%$	1,35	(0,50-3,65)	0,561

\*  $p < 0,05$ . **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 36.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para índice EQ  $\geq 10\%$ , estimado por modelos logísticos. Ajuste simple. Variables cuantitativas.

EQ-5D índiceEQ	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	1,00	(0,97-1,04)	0,766
Años de evolución	0,99	(0,95-1,03)	0,578
Nº de fármacos crónicos	0,97	(0,80-1,18)	0,766
Dosis de insulina total (U)	1,00	(0,98-1,02)	0,725
Dosis de insulina U/Kg/día	0,46	(0,07-2,80)	0,401
Dosis de insulina basal (U)	0,99	(0,97-1,02)	0,714
Dosis nueva Degludec (U)	0,99	(0,96-1,02)	0,610
PAS (mmHg)	1,00	(0,97-1,04)	1,000
PAD (mmHg)	1,01	(0,95-1,07)	0,787
PESO (Kg)	1,02	(0,98-1,05)	0,299
TALLA (cm)	1,05	(0,99-1,11)	0,104
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,01	(0,90-1,14)	0,871
HbA1c (%)	1,45	(0,97-2,17)	0,070
GPA (mg/dL)	1,00	(1,00-1,01)	0,330
Creatinina (mg/dL)	4,53	(0,16-127,7)	0,375
FG (ml/min)	1,00	(0,96-1,03)	0,821
CT (mg/dL)	1,00	(0,98-1,02)	0,781
HDL-c (mg/dL)	0,99	(0,96-1,02)	0,525
LDL-c (mg/dL)	1,00	(0,98-1,03)	0,747
TG (mg/dL)	1,01	(0,99-1,02)	0,261

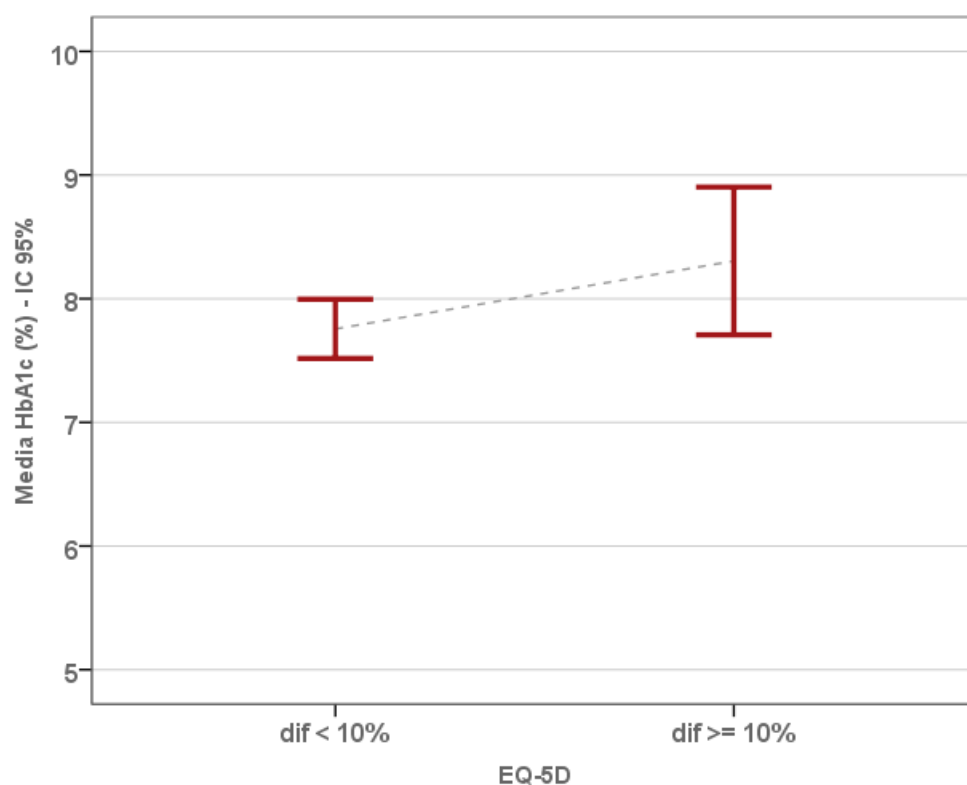
\*  $p < 0,05$ .

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos).

**Tabla 37.** Modelo multivariante para EQ-5D medido como índice EQ.

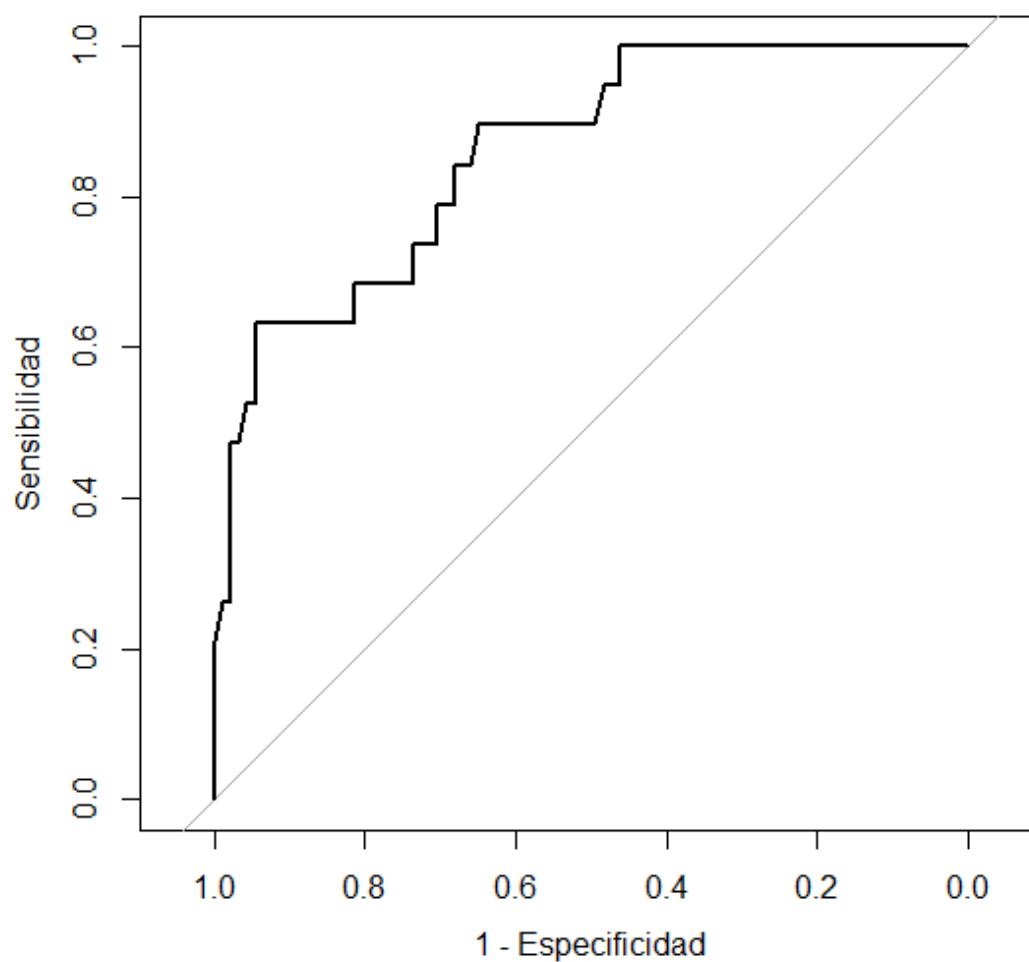
		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,069	(0,008-0,612)	0,016*
	>= 55 años	0,650	(0,109-3,864)	0,636
Sexo	Mujer	1		
	Hombre	2,983	(0,701-12,693)	0,139
Sedentarismo	No	1		
	Sí	4,375	(1,100-17,399)	0,036*
Enfermedad autoinmune	Sí	1		
	No	6,690	(1,271-35,211)	0,025*
Tipo de insulina basal	Detemir	1		
	Glargina U100	7,702	(1,969-30,128)	0,003*
HbA1c basal		2,581	(1,387-4,803)	0,003*

\*  $p < 0,05$ . **Abreviaturas:** HbA1c (hemoglobina glicosilada).

**Figura 13.** Asociación entre HbA1c y cambio en la respuesta en el EQ-5D.

**Tabla 38.** Indicadores del modelo multivariante.

n	n EuroQol ≥10%	Chi2	p-valor	Área ROC	IC 95%
110	19	32,3	<0,001	0,8577	(0,7684-0,9471)

**Figura 14.** Curva ROC para cuestionario EQ-5D.

#### 5.4.6. Factores asociados a la respuesta al cuestionario E-5D medida mediante la escala visual analógica (EVA)

En análisis univariante de las variables cualitativas, en la **tabla 39** se puede observar que la edad se asocia a un cambio de más del 10% en la puntuación media del cuestionario EQ-5D medido con EVA, siendo en los mayores de 55 años donde sucede con más frecuencia el cambio en la puntuación  $\geq 10\%$  (**Figura 15**). En cuanto a las variables cuantitativas (**tabla 40**), no se demuestra asociación significativa en ninguna de las variables.

Si analizamos la magnitud de la asociación de las variables cualitativas, en la **tabla 41** se observa que solo los jubilados presentan una asociación estadísticamente significativa con el cambio en la puntuación media de más del 10% en el cuestionario EQ-5D medido con EVA. En el análisis de las variables cuantitativas (**tabla 42**), no se ha encontrado asociación significativa con ninguna de las variables.

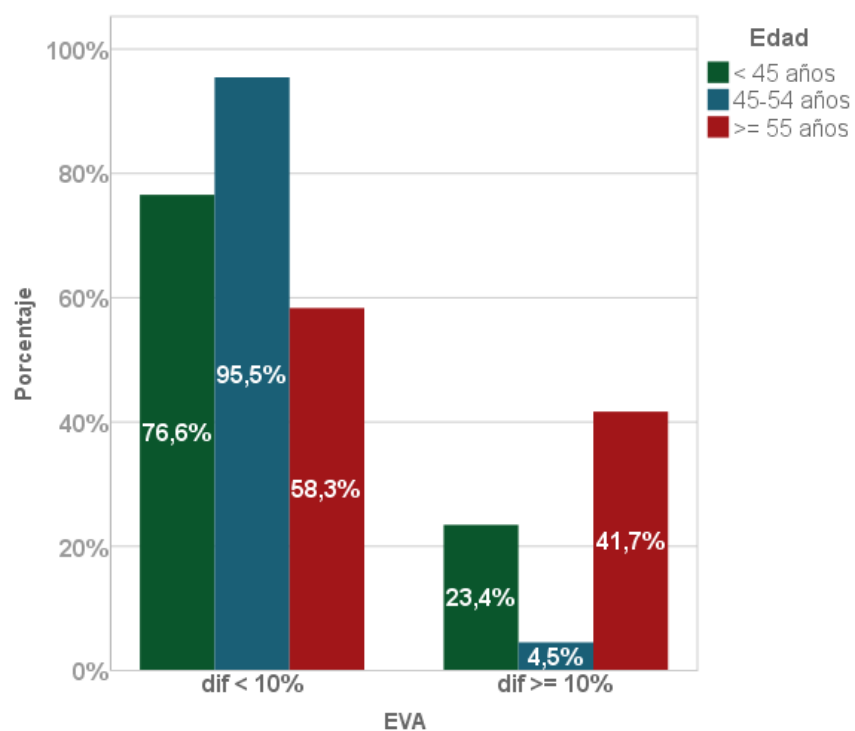
No se ha encontrado ningún modelo multivariante óptimo para explicar la diferencia de más de un 10% en el índice EVA.

**Tabla 39.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario EQ-5D medida por la escala visual analógica (EVA). Variables cualitativas.

		EVA dif < 10%		EVA dif >= 10%		p-valor
		n	%	n	%	
Edad	< 45 años	49	76,6%	15	23,4%	0,012*
	45-54 años	21	95,5%	1	4,5%	
	>= 55 años	14	58,3%	10	41,7%	
Sexo	Hombre	49	83,1%	10	16,9%	0,076
	Mujer	35	68,6%	16	31,4%	
Nivel estudios	Prim-secundarios	36	78,3%	10	21,7%	0,691
	Universitarios	48	75,0%	16	25,0%	
Situación laboral	Activo	60	80,0%	15	20,0%	-
	Parado	13	92,9%	1	7,1%	
	Jubilado	8	47,1%	9	52,9%	
	Estudiante	3	75,0%	1	25,0%	
Vive solo	No	69	75,0%	23	25,0%	-
	Sí	15	83,3%	3	16,7%	
Conducción	No	34	81,0%	8	19,0%	0,373
	Sí	50	73,5%	18	26,5%	
Tabaquismo	Nunca	44	80,0%	11	20,0%	0,529
	Fumador	19	76,0%	6	24,0%	
	Exfumador	20	69,0%	9	31,0%	
Sedentarismo	No	60	76,9%	18	23,1%	0,829
	Sí	24	75,0%	8	25,0%	
HTA	No	62	78,5%	17	21,5%	0,404
	Sí	22	71,0%	9	29,0%	
DL	No	45	76,3%	14	23,7%	0,980
	Sí	39	76,5%	12	23,5%	
Enfermedad autoinmune	No	55	75,3%	18	24,7%	0,723
	Sí	29	78,4%	8	21,6%	
Antec. familiares de DM	No	40	80,0%	10	20,0%	0,385
	Sí	43	72,9%	16	27,1%	
Complicaciones macrovasculares	No	80	76,2%	25	23,8%	-
	Sí	4	80,0%	1	20,0%	
Complicaciones microvasculares	No	56	76,7%	17	23,3%	0,904
	Sí	28	75,7%	9	24,3%	
Tipo de insulina basal	Glargina U100	32	74,4%	11	25,6%	0,700
	Detemir	52	77,6%	15	22,4%	
Dosis de insulina basal	1 dosis	24	72,7%	9	27,3%	0,557
	2 o más	60	77,9%	17	22,1%	
Hipoglucemias severas	No	73	75,3%	24	24,7%	-
	Sí	11	84,6%	2	15,4%	
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	73	75,3%	24	24,7%	-
	1 o más	11	84,6%	2	15,4%	
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	67	74,4%	23	25,6%	-
	Dif >= 10%	17	85,0%	3	15,0%	
Diferencia GPA	Dif < 10%	43	81,1%	10	18,9%	0,256
	Dif >= 10%	41	71,9%	16	28,1%	

\* p < 0,05. **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).



**Figura 15.** Asociación entre la edad y la respuesta al cuestionario EVA.

**Tabla 40.** Factores asociados a la respuesta al cuestionario EQ-5D medida con la escala visual analógica (EVA). Variables cuantitativas. Test U de Mann-Whitney.

	EVA	n	Mínimo	Máximo	Media	DE	p-valor
Edad (años)	dif < 10%	84	20,0	81,0	41,8	14,2	0,155
	dif ≥ 10%	26	21,0	85,0	48,5	18,1	
Años de evolución	dif < 10%	84	1,2	43,0	19,2	11,2	0,803
	dif ≥ 10%	26	2,0	50,0	19,0	12,9	
Nº fármacos crónicos	dif < 10%	84	,0	9,0	2,1	2,6	0,942
	dif ≥ 10%	26	,0	8,0	2,3	2,7	
Dosis insulina total (U)	dif < 10%	84	19,0	144,0	50,3	25,8	0,647
	dif ≥ 10%	26	21,0	168,0	53,2	29,9	
Dosis insulina (U/Kg/día)	dif < 10%	84	0,25	1,89	0,69	0,30	0,547
	dif ≥ 10%	26	0,30	1,80	0,73	0,34	
Dosis insulina basal inicial (U)	dif < 10%	84	6,0	106,0	31,8	20,0	0,822
	dif ≥ 10%	26	7,0	154,0	33,2	27,5	
Dosis nueva insulina Degludec (U)	dif < 10%	84	4,0	83,0	24,8	15,6	0,757
	dif ≥ 10%	26	7,0	124,0	26,3	22,2	
PAS (mmHg)	dif < 10%	84	90,0	157,0	124,0	14,0	0,394
	dif ≥ 10%	26	101,0	157,0	127,0	14,8	
PAD (mmHg)	dif < 10%	84	54,0	102,0	76,2	9,3	0,888
	dif ≥ 10%	26	61,0	88,0	76,2	7,8	
PESO (Kg)	dif < 10%	84	43,8	114,0	73,2	13,9	0,212
	dif ≥ 10%	26	45,0	104,5	69,6	14,8	
TALLA (cm)	dif < 10%	84	150,0	187,0	169,7	8,8	0,896
	dif ≥ 10%	26	149,0	189,0	169,2	11,1	
IMC (Kg/m2)	dif < 10%	84	17,0	37,9	25,4	4,3	0,515
	dif ≥ 10%	26	18,8	36,4	24,6	3,8	
HbA1c (%)	dif < 10%	84	5,3	10,7	7,9	1,2	0,933
	dif ≥ 10%	26	6,2	11,3	7,8	1,2	
GPA (mg/dL)	dif < 10%	84	22,0	316,0	155,5	68,6	0,277
	dif ≥ 10%	26	68,0	345,0	170,9	68,5	
Creatinina (mg/dL)	dif < 10%	84	0,5	1,4	0,9	0,1	0,216
	dif ≥ 10%	26	0,6	1,1	0,8	0,1	
FG (ml/min)	dif < 10%	84	55,0	130,0	97,5	15,3	0,366
	dif ≥ 10%	26	56,0	122,0	94,4	14,5	
CT (mg/dL)	dif < 10%	84	111,0	238,0	164,6	26,2	0,105
	dif ≥ 10%	26	110,0	216,0	156,2	30,0	
HDL-c (mg/dL)	dif < 10%	84	29,0	110,0	58,7	17,1	0,712
	dif ≥ 10%	26	34,0	89,0	59,4	15,0	
LDL-c (mg/dL)	dif < 10%	84	38,0	162,0	91,1	19,6	0,107
	dif ≥ 10%	26	49,0	130,0	84,5	21,2	
TG (mg/dL)	dif < 10%	84	32,0	267,0	79,5	37,4	0,089
	dif ≥ 10%	26	32,0	133,0	67,4	28,0	

\* p &lt; 0,05

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos), DE: desviación estándar.

**Tabla 41.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para EVA  $\geq$  10%, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple. Variables cualitativas.

EVA		OR	IC 95%	p-valor
Edad	< 45 años	1		
	45-54 años	0,16	(0,02-1,25)	0,081
	$\geq$ 55 años	2,33	(0,86-6,32)	0,096
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	0,45	(0,18-1,10)	0,079
Nivel estudios	Prim-secundarios	1		
	Universitarios	0,83	(0,34-2,05)	0,692
Situación laboral	Activo	1		
	Parado	0,31	(0,04-2,54)	0,274
	Jubilado	4,50	(1,49-13,62)	0,008*
	Estudiante	1,33	(0,13-13,74)	0,809
Vive solo	No	1		
	Sí	0,60	(0,16-2,26)	0,450
Conducción	No	1		
	Sí	1,53	(0,60-3,92)	0,375
Tabaquismo	Nunca	1		
	Fumador	1,26	(0,41-3,91)	0,686
	Exfumador	1,80	(0,64-5,03)	0,262
Sedentarismo	No	1		
	Sí	1,11	(0,43-2,90)	0,829
HTA	No	1		
	Sí	1,49	(0,58-3,83)	0,406
DL	No	1		
	Sí	0,99	(0,41-2,39)	0,980
Enfermedad autoinmune	No	1		
	Sí	0,84	(0,33-2,17)	0,723
Antecedentes familiares de DM	No	1		
	Sí	1,49	(0,61-3,66)	0,386
Complicaciones macrovasculares	No	1		
	Sí	0,80	(0,09-7,49)	0,845
Complicaciones microvasculares	No	1		
	Sí	1,06	(0,42-2,67)	0,904
Tipo de insulina basal	Glargina U100	1		
	Detemir	0,84	(0,34-2,05)	0,701
Dosis de insulina basal	1 dosis	1		
	2 o más	1,32	(0,52-3,38)	0,557
Hipoglucemias severas	No	1		
	Sí	0,55	(0,11-2,67)	0,461
Nº hipoglucemias severas	Ninguna	1		
	1 o más	0,55	(0,11-2,67)	0,461
Diferencia HbA1c	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq$ 10%	0,51	(0,14-1,92)	0,322
Diferencia GPA	Dif < 10%	1		
	Dif $\geq$ 10%	1,68	(0,68-4,12)	0,259

\*  $p < 0,05$ . **Abreviaturas:** HTA (hipertensión arterial), DL (dislipemia), DM (Diabetes Mellitus), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas).

**Tabla 42.** Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para EVA  $\geq$  10%, estimado por modelos logísticos. Ajuste simple. Variables cuantitativas.

EVA	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	1,03	(1,00-1,06)	0,057
Años de evolución	1,00	(0,96-1,04)	0,946
Nº de fármacos crónicos	1,03	(0,87-1,21)	0,750
Dosis de insulina total (U)	1,00	(0,99-1,02)	0,624
Dosis de insulina (U/Kg/día)	1,59	(0,40-6,30)	0,507
Dosis de insulina basal (U)	1,00	(0,98-1,02)	0,768
Dosis nueva Degludec (U)	1,00	(0,98-1,03)	0,697
PAS (mmHg)	1,02	(0,98-1,05)	0,351
PAD (mmHg)	1,00	(0,95-1,05)	0,997
PESO (Kg)	0,98	(0,95-1,01)	0,255
TALLA (cm)	0,99	(0,95-1,04)	0,829
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,95	(0,85-1,07)	0,407
HbA1c (%)	0,99	(0,68-1,44)	0,951
GPA (mg/dL)	1,00	(1,00-1,01)	0,316
Creatinina (mg/dL)	0,10	(0,00-2,52)	0,161
FG (ml/min)	0,99	(0,96-1,02)	0,369
CT (mg/dL)	0,99	(0,97-1,01)	0,174
HDL-c (mg/dL)	1,00	(0,98-1,03)	0,844
LDL-c (mg/dL)	0,98	(0,96-1,01)	0,146
TG (mg/dL)	0,99	(0,97-1,00)	0,135

\*  $p < 0,05$ 

**Abreviaturas:** U (unidades), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), IMC (índice de masa corporal), HbA1c (hemoglobina glicosilada), GPA (glucosa plasmática en ayunas), FG (filtrado glomerular), CT (colesterol total), HDL-c (colesterol HDL), LDL-c (colesterol LDL), TG (triglicéridos).

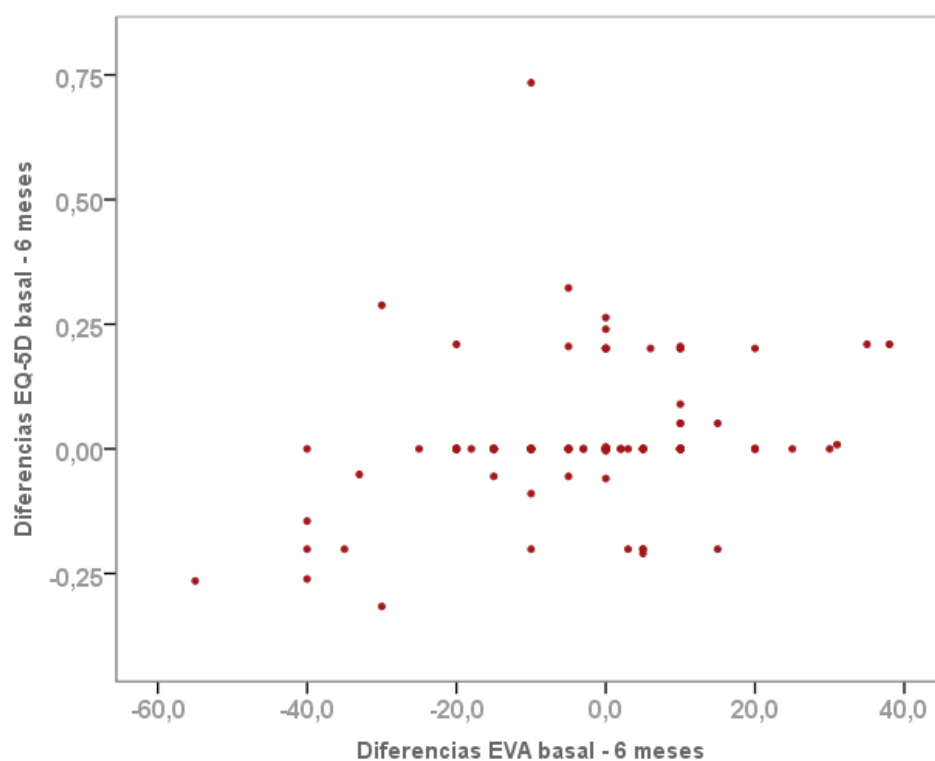
### 5.5. Análisis de correlación entre las diferentes variables respuesta

Al evaluar el grado de correlación entre las diferentes escalas utilizadas se observa que en general la correlación no es alta, lo que tiene sentido dado que exploran diferentes elementos de lo que entendemos por aceptabilidad del paciente al cambio terapéutico.

En el análisis de correlación (**tabla 43 y 44**) entre las diferentes variables respuesta se objetiva que:

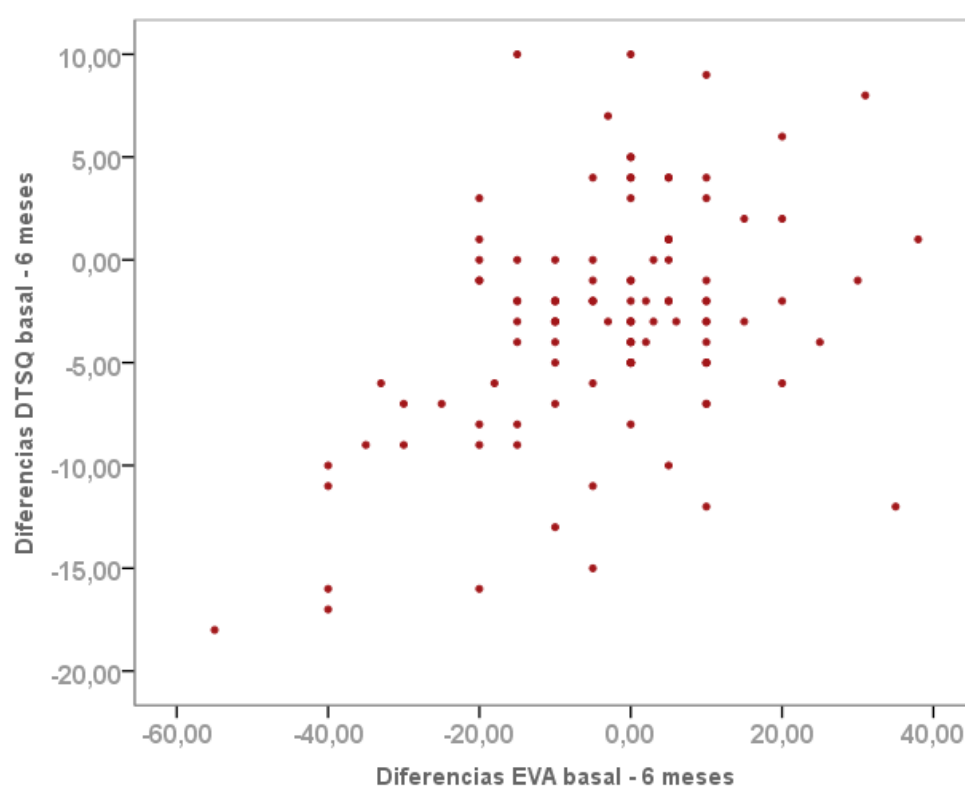
El cuestionario EQ-5D presenta una correlación directa débil ( $r=0.28$ ) con la EVA, aunque significativa. No presenta buena correlación con las puntuaciones del resto de cuestionarios empleados. A mayor cambio en la puntuación en la EVA, mayor cambio de puntuación en el cuestionario EQ-5D (**figura 16**).

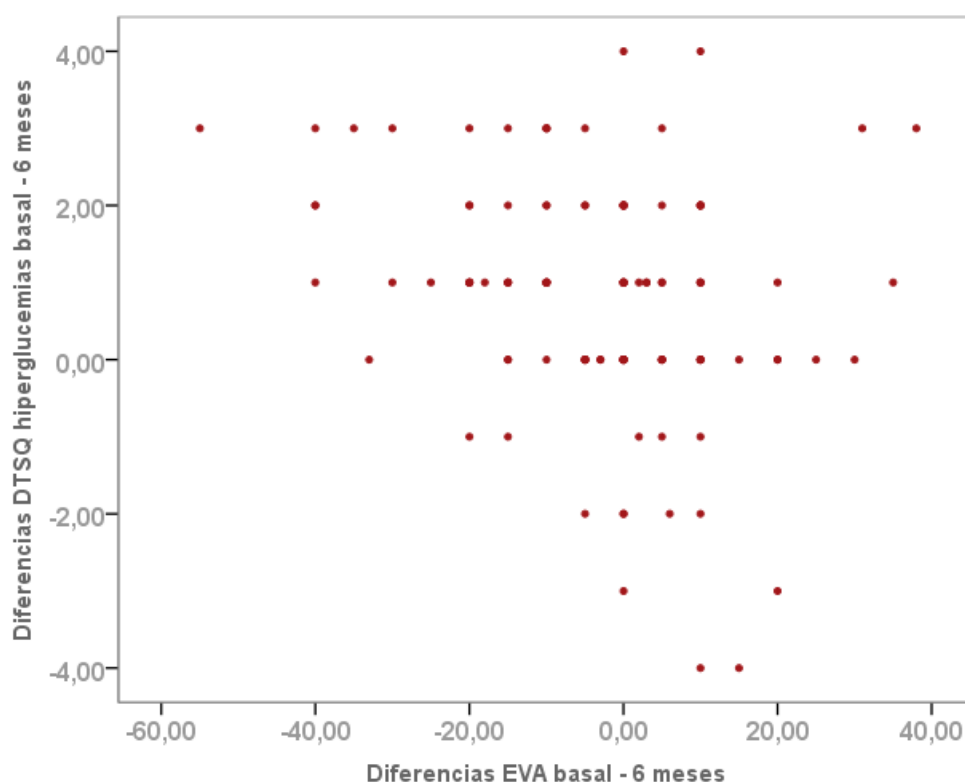
**Figura 16.** Correlación entre EQ-5D y EVA.



La EVA presenta además de la descrita con el EQ-5D (**figura 17**), una correlación directa media ( $r=0.42$ ) con el cuestionario DSTQ, que resulta significativa estadísticamente. Y una correlación inversa débil ( $r=-0.27$ ) con el DSTQ-hiperglucemias percibidas que también resulta significativa (**figura 18**). A mayor cambio en la puntuación en el cuestionario DSTQ, mayor cambio en la puntuación en la EVA, es decir, a mayor satisfacción con el tratamiento, mayor puntuación en el estado de salud. Una mayor preocupación por la frecuencia de hiperglucemias percibidas evaluada mediante el cuestionario DSTQ se asocia a un cambio en la puntuación en la EVA en dirección opuesta, es decir, los pacientes con más preocupación con las hiperglucemias, presentan menor cambio en la puntuación en el estado de salud.

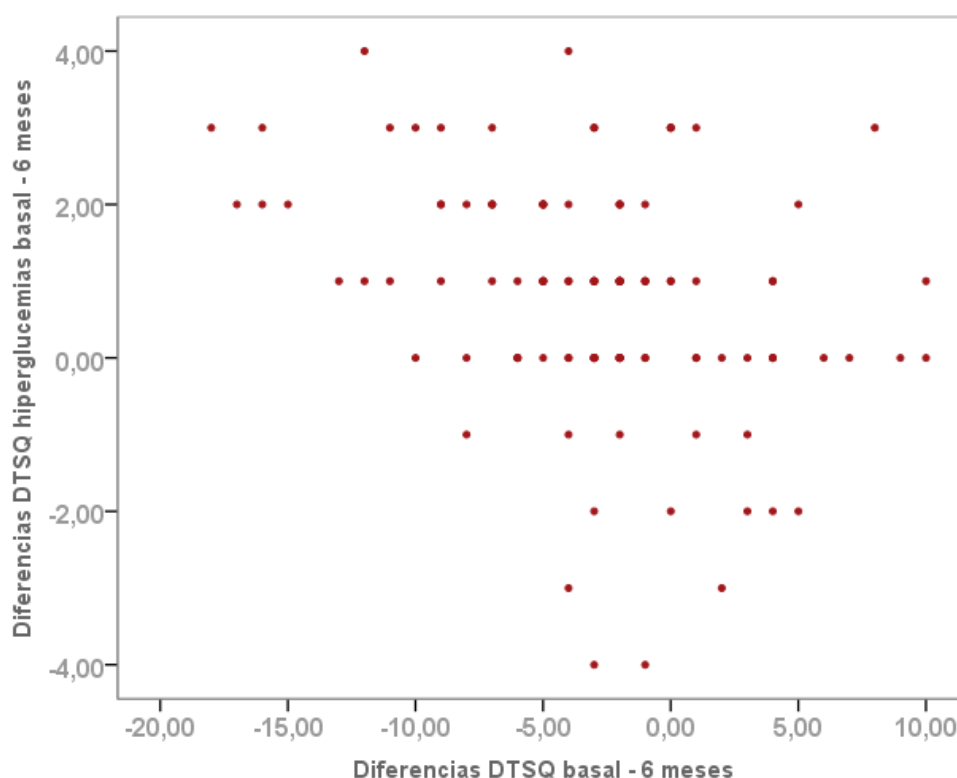
**Figura 17.** Correlación entre DSTQ-S y EVA.



**Figura 18.** Correlación entre hiperglucemias percibidas (DTSQ) y EVA.

El cuestionario HSF-II, no presenta buena correlación con el resto de cuestionarios.

El cuestionario DSTQ, presenta una correlación inversa entre débil y media ( $r=-0.35$ ), pero significativa, con el DSTQ para hiperglucemias percibidas (**figura 19**). Un cambio de puntuación en la preocupación por las hiperglucemias percibidas mediante DTSQ se asocia a un cambio en la puntuación global en el de DTSQ en dirección opuesta.

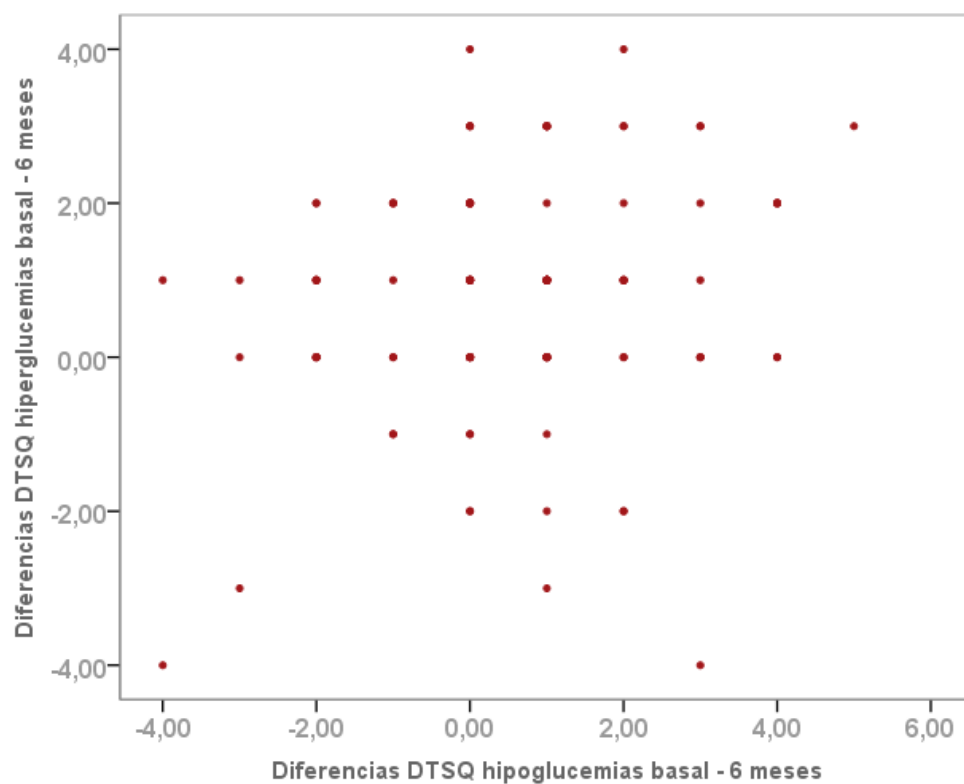
**Figura 19.** Correlación entre hiperglucemias percibidas (DTSQ) y DTSQ.

Y el DSTQ para hiperglucemias percibidas presenta una correlación directa débil ( $r=0.19$ ) con el cuestionario DSTQ para hipoglucemias percibidas (**figura 20**). Un cambio de puntuación en la preocupación por las hipoglucemias mediante DTSQ se asocia a un cambio de puntuación en las hiperglucemias percibidas mediante DTSQ en la misma dirección.

Los cambios en la puntuación en el cuestionario DTSQ para la preocupación por las hipoglucemias no se asocian con cambios en la puntuación en el EQ-5D.



**Figura 20.** Correlación entre hiperglucemias percibidas (DTSQ) e hipoglucemias percibidas (DTSQ).



**Tabla 43.** Análisis de correlación de las variables respuesta.

	EQ-5D		EVA		HFS-II		DTSQ		DTSQ hiperg.	
	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor	Coef.	p-valor
<b>EQ-5D</b>	-	-								
<b>EVA</b>	<b>0,280</b>	<b>0,003*</b>	-	-						
<b>HFS-II</b>	-0,044	0,649	-0,123	0,199	-	-				
<b>DTSQ</b>	0,142	0,139	<b>0,425</b>	<b>&lt;0,001*</b>	-0,006	0,954	-	-		
<b>DTSQ hiperglucemias</b>	-0,099	0,303	<b>-0,271</b>	<b>0,004*</b>	0,040	0,679	<b>-0,352</b>	<b>&lt;0,001*</b>	-	-
<b>DTSQ hipoglucemias</b>	0,006	0,947	-0,152	0,113	0,153	0,111	-0,021	0,828	<b>0,195</b>	<b>0,042*</b>

\* p &lt; 0,05

**Tabla 44.** Grado de correlación entre los cuestionarios utilizados

	EQ-5D	EVA	HFS-II	DTSQ	DTSQ hiperglucemias	DTSQ hipoglucemias
<b>EQ-5D</b>		+ débil				
<b>EVA</b>				+ media	- débil	
<b>HFS-II</b>						
<b>DTSQ</b>					+ media	
<b>DTSQ hiperglucemias</b>						
<b>DTSQ hipoglucemias</b>						+ media



## **6. DISCUSIÓN**



El presente estudio objetiva que el cambio terapéutico de insulina basal a insulina Degludec en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, en tratamiento previo con Glargina o Detemir, y que presentaban hipoglucemias frecuentes, supone un aumento en la satisfacción con el tratamiento insulínico en este grupo de pacientes y ocasiona una disminución en la percepción del número de hipoglucemias o hiperglucemias que experimentan estos pacientes. Asimismo, demuestra una disminución en la preocupación que el paciente tiene a padecer hipoglucemias y a las consecuencias derivadas de las mismas, lo que conlleva a una mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes medida por la escala visual analógica del cuestionario de calidad de vida EQ-5D.

En la actualidad, los resultados informados por el paciente (RIP) se han convertido en una herramienta relevante al valorar cualquier intervención sanitaria o tratamiento. Se incluyen entre los RIP la evaluación de la satisfacción del paciente con el tratamiento que recibe o del que potencialmente podría beneficiarse y la evaluación de la calidad de vida. Son unas medidas de interés dado que pueden influir sobre la adherencia al tratamiento del paciente<sup>121,167</sup> e indirectamente sobre la efectividad de la intervención o el tratamiento<sup>122</sup>.

Del mismo modo, resulta cada vez más relevante trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la vida real<sup>168</sup>. La diabetes afecta a la calidad de vida de los pacientes y disminuye los años de vida totales del paciente como los años vividos con una buena calidad de vida<sup>114</sup>. Conocer cómo afronta un paciente un nuevo tratamiento, qué experimenta con él y saber si está o no satisfecho con el cambio es de suma importancia, así se podrán minimizar las condiciones que le llevan frecuentemente a no cumplir el tratamiento, lo que conlleva un peor control metabólico y un aumento del riesgo de aparición de complicaciones crónicas. Con frecuencia, la complejidad y la falta de flexibilidad de las pautas de insulina, el rechazo del paciente ante la administración de múltiples dosis de insulina y el miedo a padecer hipoglucemias repercuten en la adherencia y en la eficacia del tratamiento, así como en la calidad de vida relacionada con la salud<sup>91</sup>.

Existen en la actualidad pocos estudios, ya sean ensayos clínicos como estudios en práctica clínica real, que hayan evaluado la calidad de vida o la satisfacción con el tratamiento con insulina Degludec, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. De hecho, nuestro estudio es el único que utiliza tres cuestionarios diferentes para evaluar la aceptabilidad del cambio de insulina basal por el nuevo análogo Degludec.

### 6.1. Satisfacción con el tratamiento

Para evaluar la satisfacción con la insulina Degludec, se han utilizado las dos versiones del cuestionario DTSQ (estado y cambio), que han sido validadas en población española<sup>122</sup>. La importancia de utilizar la versión cambio, para evaluar la satisfacción con el cambio de tratamiento insulínico de forma longitudinal, fue puesta de manifiesto por Bradley et al. en los ensayos clínicos realizados con insulina Glargina<sup>137</sup>.

En la actualidad solo un estudio en práctica clínica real evalúa la satisfacción con el nuevo análogo de insulina basal Degludec. Los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico de la molécula no lo han analizado. Recientemente se ha publicado por Galasso et al. un estudio en práctica clínica real realizado en 29 pacientes con DM1 a los que se cambia su tratamiento de insulina basal por insulina Degludec donde se ha demostrado que IDeg mejora la satisfacción del paciente con el tratamiento y disminuye el miedo del paciente a las hipoglucemias<sup>104</sup>.

Nuestro estudio va en concordancia con los resultados del estudio italiano, observándose una mayor satisfacción con la insulina Degludec en comparación con las insulinas basales previas (Glargina U100 y Detemir). La puntuación media en el cuestionario DSTQ ha aumentado de forma significativa de la visita basal a la final (de 24,3 a 27,3). La puntuación media inicial es algo inferior a la descrita por Alvarado-Martel et al. en una población de pacientes de DM1 en las Islas Canarias, situándose en 25.7 y prácticamente similar a la del estudio de Galasso, situándose en este caso en 23,8, y algo inferior a los 6 meses del cambio, situándose en este caso en 28.5.

Si bien en la mayoría de los pacientes ha existido una mejoría en la satisfacción con el cambio terapéutico, es necesario conocer el perfil de aquéllos en los que ha habido una menor satisfacción con el cambio. Solo en 17 pacientes (15%) se observa ese hecho.

En relación a los factores que se relacionan con una peor satisfacción tras el cambio, en el análisis multivariante, la edad mayor a 55 años, respecto a pacientes más jóvenes, el haber estado previamente con insulina Glargina U100 respecto a otras insulinas y el mayor IMC basal son los factores asociados a una menor satisfacción con el cambio de insulina. Los pacientes menos satisfechos con el cambio presentan dos puntos más de IMC respecto a los más satisfechos. El hecho de que con el

cambio se produce un aumento significativo de 1 Kg de peso, y el que los que más peso tiendan a estar menos satisfechos con Degludec podría explicarse porque al disminuir la dosis de insulina tras el cambio, los pacientes pudieran pensar que van a disminuir el peso.

En relación con el tipo de insulina, como era de esperar, un mayor porcentaje (25.6%) de pacientes que estaban con insulina Glargina (alrededor del 70% con una sola inyección) presentan menor satisfacción con el cambio, en comparación con los que estaban con Detemir (9.0%), ya que el 97% de estos pacientes estaban con dos inyecciones. En cuanto a las dosis, la proporción de pacientes que presentaron menor satisfacción con el cambio fue mayor entre los tratados con una dosis de insulina al día (24.2%) que los tratados con dos dosis (11.7%). En cualquier caso, es importante señalar que el 75% de los pacientes tratados con Glargina U100 presentaron mejoría con el cambio y solo el 25% no la presentó. El que estos pacientes que ya estaban con una sola dosis al día de insulina también presenten mejoría con el cambio podría justificarse porque el paciente con DM1 tratado con Degludec percibe que con la nueva insulina tiene una cobertura horaria mayor, más estabilidad glucémica en relación a la menor variabilidad de esta insulina y más seguridad en relación con la disminución de las hipoglucemias, etc., de forma similar a lo que propone Freemantle<sup>99</sup> y Home<sup>95</sup>. Ya otras publicaciones incluidas en un metanálisis publicado en 2008 han descrito una mayor satisfacción con Glargina U100 una vez al día respecto a otros regímenes terapéuticos<sup>133</sup>. En cualquier caso, parece que, el hecho de pincharse una sola vez al día es una variable que los pacientes reciben como importante y que aporta una mayor satisfacción.

En relación al peso, los 17 pacientes (15%) que presentan menor satisfacción presentan de media 10 Kg más de peso y 2.8 puntos más de IMC. Los pacientes muestran mayor satisfacción cuando el tratamiento aporta una reducción de peso<sup>169</sup> que si este no varía o se incrementa. En un estudio <sup>170</sup> reciente se muestra que una unidad de reducción del IMC produce una mejoría de 0.0075 ( $p < 0.005$ ) en la calidad de vida en pacientes con obesidad evaluada mediante el cuestionario EQ-5D. Igualmente se ha descrito una mayor satisfacción en los pacientes que recibieron agonistas del receptor de GLP-1 que los que fueron tratados con inhibidores de DPP-4 por la mayor pérdida de peso producido por los primeros a pesar de ser una medicación inyectable y con más efectos adversos gastrointestinales<sup>171,172</sup>.



Tras la utilización del cuestionario DTSQ, se ha objetivado también una disminución en la frecuencia de percepción subjetiva de hiper e hipoglucemias, lo que hace pensar que esta insulina ofrece una menor variabilidad glucémica, tal y como sugieren los estudios de farmacodinamia<sup>90,104</sup> y algunos estudios en práctica clínica real<sup>104</sup>.

Al observar los resultados de las preguntas que valoran la percepción de hiper o hipoglucemias puede comprobarse, a diferencia de los cuestionarios anteriores, que se asocian con un mayor número de pacientes que no presentan mejoras con el cambio. Un 59.1% de los pacientes para la frecuencia de hiperglucemias percibidas y un 49.1% para la frecuencia de hipoglucemias percibidas refieren una menor satisfacción con el cambio terapéutico en la medida que son pacientes cuya diferencia en la puntuación entre la primera y la última visita es más de un 10%. Dado que al analizar otras variables (HbA1c, número de hipoglucemias, etc.) sí existe una mejoría muy clara con el cambio terapéutico, es posible que el planteamiento de la pregunta no sea el más adecuado al menos en el caso de pacientes con las características de los analizados.

Teniendo en cuenta la frecuencia de hiperglucemia percibida utilizando el cuestionario DTSQ, en el modelo multivariante se observa que los que tienen una enfermedad autoinmune concomitante y utilizan dosis bajas de insulina total son los que tras el cambio perciben con más frecuencia episodios de hiperglucemia, es decir, empeoran su percepción de la frecuencia de hiperglucemias.

Con respecto a la frecuencia de hipoglucemias percibidas utilizando el cuestionario DTSQ, un 32.4% de los pacientes con microangiopatía y un 57.5% de los pacientes sin microangiopatía experimentaron mayor frecuencia en la percepción de hipoglucemias percibidas. En el modelo multivalente la presencia de complicaciones microvasculares actúa como factor protector de la falta de satisfacción con el cambio. Es decir, los pacientes sin complicaciones microvasculares sienten que tras el cambio han presentado con más frecuencia episodios de hipoglucemias. Este hallazgo podría justificarse porque al no tener complicaciones microvasculares, como podría ser la neuropatía autonómica que se asocia con el resto de complicaciones microangiopáticas, los pacientes tienen intacta la capacidad de detectar las hipoglucemias. Con el cambio de insulina, al estar más estables, con menos

fluctuaciones glucémicas, estos pacientes pueden detectar las hipoglucemias de forma más clara que con una insulina que provoca más fluctuaciones en los niveles glucémicos. Es conocido que los pacientes con neuropatía autonómica, por ejemplo, tienen alterada la capacidad de percepción de las hipoglucemias y las perciben peor. Sin embargo, en un estudio realizado por Biderman et al. la presencia de complicaciones microvasculares, además del régimen terapéutico y el sexo femenino se asoció a peores resultados en el cuestionario DTSQ<sup>167</sup>, a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio.

En cualquier caso, debe valorarse la necesidad de realizar más estudios que analicen la validez de estas dos cuestiones sobre la percepción de hiper e hipoglucemias ya que presentan resultados discordantes con el resto de cuestionarios y de variables clínicas. Parece que sobreestiman la percepción negativa del paciente. Es posible que, por la manera de formular las cuestiones, se establezca un marco ideal muy difícil de alcanzar en las circunstancias clínicas y terapéuticas actuales, y deberían plantearse sobre la base de un marco clínico más realista.

## 6.2. Calidad de vida

En cuanto al análisis de la calidad de vida con insulina Degludec en los ensayos clínicos, el realizado por Home et al<sup>95</sup> en pacientes con DM1, utilizando el cuestionario SF-36 (Short Form 36 Health Survey), ha demostrado que la insulina Degludec mejora de forma estadísticamente significativa, tras 16 semanas de tratamiento, la puntuación en el componente mental del cuestionario, en comparación con insulina Glargina U100. Esta diferencia es atribuible a diferencias en el dominio del funcionamiento social y en el dominio de la salud mental que demuestran el beneficio de insulina Degludec frente a insulina Glargina U100. En cuanto a la puntuación en el componente físico, no hay diferencias con las dos insulinas, probablemente porque en el ensayo, al ser un estudio “treat to target”, no se observaron diferencias en el control glucémico. Para encontrar dichas diferencias, la diferencia en el control glucémico tendría que ser grande o prolongada en el tiempo, para que afectara al dominio físico. Es probable que esta mejora de puntuación en el dominio mental se deba a la disminución de hipoglucemias, fundamentalmente nocturnas, que ha demostrado la utilización de esta insulina en comparación con insulina Glargina U100.

Resultados similares a favor de IDeg se han encontrado en el metanálisis de 3 ensayos clínicos, de entre 26-52 semanas, del programa Begin realizado por Freemantle<sup>99</sup>. Este metanálisis mostró que pacientes con los DM2 que iniciaban tratamiento con IDeg mejoraban numéricamente en todos los dominios de la escala de calidad de vida SF-36, en comparación con insulina Glargina U100, siendo las diferencias estadísticamente significativas para la puntuación de dolor corporal, y dentro de las dimensiones mentales, de la vitalidad.

En lo referente a la calidad de vida en estudios realizados en práctica clínica real, Okada et al. concluyen que el cambio de insulina Glargina U100 o Detemir por Degludec mejora significativamente la calidad de vida<sup>100</sup> en pacientes con DM2 pero no en pacientes con DM1, a diferencia de lo que hemos observado en nuestro estudio realizado en pacientes con DM1, donde se observa mejoría en la puntuación en el cuestionario EQ-5D y DTSQ-s. Ellos utilizaron el cuestionario Diabetes Therapy-Related Quality of Life (DTR-QOL), que consta de 4 apartados: la carga sobre actividades de la vida cotidiana, la ansiedad con el tratamiento, la hipoglucemia y la satisfacción con el tratamiento. En el caso de los pacientes con DM2 uno de los ítems donde han demostrado clara mejoría en la puntuación tras el cambio a Degludec ha sido a nivel de la ansiedad y mejoría de la insatisfacción con el tratamiento. Recientemente, Kaku et al. han publicado una revisión japonesa de abstracts y artículos publicados entre 2014 y 2015 donde a pacientes con DM1 y DM2 se les cambia a IDeg y solo en el 11% de los trabajos se mide la calidad de vida, mejorando de forma similar a lo observado en nuestro estudio en el 82% de los casos<sup>173</sup>. En nuestro trabajo, los cambios en la puntuación en el cuestionario de satisfacción con el tratamiento DTQS se han asociado a cambios en la puntuación en la EVA. A mayor cambio en la puntuación en el cuestionario DTSQ, mayor cambio en la puntuación en la EVA, es decir, a mayor satisfacción con el tratamiento, mayor puntuación en el estado de salud. Sin embargo, una mayor preocupación por la frecuencia de hiperglucemias percibidas evaluada mediante el cuestionario DTSQ se asocia a un cambio en la puntuación en la EVA en dirección opuesta, es decir, los pacientes con más preocupación con las hiperglucemias, presentan menor cambio en la puntuación en el estado de salud.

En nuestro estudio, se ha utilizado un instrumento genérico de medición de calidad de vida relacionada con la salud validado en población española, probablemente el más utilizado en estudios clínicos en la actualidad, el EuroQuality of Life-EQ-5D (EQ-5D)

que consta de un sistema descriptivo (SD) y una escala visual analógica (EVA), y que puede ser utilizado tanto en población sana como en diferentes patologías. Los resultados son similares a los comentados anteriormente por otros autores, observando una mejoría en la calidad de vida con el cambio a insulina Degludec. Tras el cambio, se ha objetivado mejoría significativa en la percepción que tienen los pacientes sobre su estado de salud, aumentando la puntuación en la escala visual analógica EVA que incorpora el EQ-5D. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas (aunque sí una tendencia favorable) en la puntuación de calidad de vida mediante el índice EQ-5D, situándose alrededor en 0,9 antes y después del cambio, probablemente porque los pacientes parten de una alta puntuación en el cuestionario de calidad de vida, probablemente en relación con la elevada aceptación que tienen los pacientes con DM1 de su enfermedad. Resultados similares en el índice EQ-5D se han objetivado en otros estudios realizados en pacientes con DM 1 sin complicaciones, 0,9 y 0,98. Cuando se incluyen pacientes con y sin complicaciones crónicas, la puntuación oscila entre 0,66 y 0,9<sup>115</sup>. Nuestro estudio incluía pacientes con complicaciones microvasculares, y a pesar de esto, la puntuación ha sido muy elevada. Comparando nuestros datos en la EVA, la percepción que tienen sobre el estado de salud nuestros pacientes es superior a la descrita por Bahía et al. en un estudio reciente en pacientes con DM1, donde la puntuación media era 70<sup>174</sup> y superior a la puntuación media en el registro nacional de salud de Brasil, que se sitúa en 82,1%<sup>175</sup>. La alta puntuación en los test de calidad de vida en pacientes con DM1 en España ha sido también objetivada por Alvarado-Martel et al.<sup>125</sup>, utilizado en este caso otro cuestionario de calidad de vida, el EsDQoL (Spanish versión of the Diabetes Quality of Life Questionnaire).

Para la medición de la CVRS en condiciones habituales de práctica clínica, el EQ-5D presenta numerosas ventajas. Una de las más destacables es que se trata de un instrumento muy corto y sencillo de rellenar, que facilita el poder aplicarlo de rutina en la consulta antes y tras un cambio terapéutico. El tiempo de administración es de aproximadamente 2-3 minutos. La sencillez de uso probablemente repercute positivamente en la cantidad y calidad de los datos recogidos, con menor número de respuestas equivocadas o perdidas. Y otra fundamental es tenerlo validado en español, lo que permite su uso con total fiabilidad.

En cuanto a las desventajas, podría criticarse por el hecho de no ser un instrumento específico para población con Diabetes Mellitus, y en particular para los pacientes con DM1. Sin embargo, el cuestionario EQ-5D ha sido ampliamente utilizado para evaluar

la satisfacción con otro tipo de fármacos para la diabetes, como son los inhibidores del co-transportador sodio/glucosa tipo 2 (SGLT-2)<sup>176</sup>, análogos de GLP-1<sup>177</sup>, así como diferentes regímenes insulínicos<sup>136,178</sup>.

Una revisión sistemática de la Cochrane de 2007 concluyó que el cambio de insulina basal NPH por Glargina U100 o Detemir aportaba beneficio en la disminución de la tasa de hipoglucemias, pero ninguno de los ensayos clínicos realizados evaluó la mejoría de la calidad de vida al cambiar a una nueva insulina<sup>179</sup>. El cambio en la actualidad a una insulina más moderna, con beneficios demostrados a nivel de seguridad y que haya demostrado mejorar la calidad de vida del paciente, aporta un valor añadido al tratamiento de una persona con diabetes.

En cualquier caso, cabe recordar que solo 17.3% de los pacientes estudiados presentó un empeoramiento en la puntuación con una diferencia  $\geq 10\%$  en el cuestionario EQ-5D significando una alta satisfacción con el cambio para la mayoría de pacientes.

No obstante, analizando los pacientes con mala percepción, en lo referente a los factores asociados a la respuesta en el cuestionario EQ-5D medida como índice EQ, en nuestro estudio, en el análisis multivariante, el ser sedentario, no presentar enfermedad autoinmune concomitante, haber estado con insulina basal Glargina U100 previamente y el tener valores altos de HbA1c basales se asocian a tener mayor puntuación en el test de calidad de vida tras el cambio, es decir, a un empeoramiento. El ser sedentario se relaciona con un peor control glucémico y una actitud menos activa hacia el control de la enfermedad. En este sentido parece coherente que los pacientes sedentarios puedan presentar menor percepción de mejoría. Para estos pacientes no deportistas, la mayor flexibilidad que ofrece esta insulina en cuanto al horario de administración que iría en concordancia con los resultados de Okada<sup>180</sup>, a lo mejor no supone una ventaja apreciable. El no padecer enfermedad autoinmune es una variable que se repite con otros cuestionarios y habrá que analizar con más profundidad en el futuro.

De forma similar a la satisfacción con el tratamiento, los pacientes tratados previamente con Glargina sienten menor percepción de mejoría. Este hecho ya se ha comentado anteriormente. El 32.6% de pacientes con Glargina vs el 7.5% de pacientes con Detemir presentaron empeoramiento del índice EQ tras el cambio.

Del mismo modo, el tener un peor control glucémico de base, se asocia a un empeoramiento en la puntuación del test de calidad de vida (aunque la asociación no sea fuerte). Probablemente en el mal control influyen más variables que no se miden en los estudios, como variables de tipo social, laboral, de integración con el entorno, psicológicas que no se modifican con el cambio terapéutico o incluso pueden empeorar pues son ajenas a éste. Por otro lado, resulta curioso que el 30% de los pacientes que redujeron más de un 10% la HbA1c con el cambio terapéutico presentaron peor percepción con el cambio en relación al 14.4% que redujeron la HbA1c menos de un 10%. Quizás, una reducción muy brusca de HbA1c produzca malas sensaciones en el paciente y sea deseable una reducción más paulatina. Está descrito asimismo un aumento de alteraciones visuales y de incidencia de retinopatía diabética con los descensos intensos de la HbA1c.

Un estudio reciente concluye que el mal control glucémico es un predictor de mala puntuación en los cuestionarios de calidad de vida<sup>181</sup>. Por otra parte, Okada et al. no objetivaron asociación entre el grado de control metabólico y la calidad de vida<sup>180</sup>.

En el caso del cambio en la puntuación EVA, solo los jubilados empeoran la puntuación tras el cambio de insulina. Este hallazgo es importante, ya que normalmente los jubilados son gente mayor con otras comorbilidades. En este grupo de pacientes, es más difícil conseguir una mejoría solo por el hecho de realizar un cambio de insulina basal.

En un estudio español, otros factores han sido relacionados con una baja puntuación en los cuestionarios de calidad de vida, como son el sexo femenino, el bajo nivel educativo, la presencia de complicaciones y el mal control glucémico<sup>125</sup>.

### **6.3. Miedo a las hipoglucemias**

El miedo a padecer hipoglucemias, como ya se ha comentado, es un fenómeno ampliamente reconocido entre los pacientes con DM1<sup>145</sup>. Aunque un miedo razonable a padecer la hipoglucemia puede ayudar al buen control y a modificar conductas, el miedo desproporcionado puede tener consecuencias emocionales negativas y serias para algunos pacientes con DM1<sup>146</sup>. El miedo a la hipoglucemia tiene además consecuencias negativas en el control metabólico de la diabetes porque lleva al

paciente a administrarse dosis de insulina insuficientes o a ingerir exceso de carbohidratos, ocasionando hiperglucemia que a la larga se asocia al desarrollo de complicaciones crónicas.

Para evaluar el miedo que tiene el paciente con DM1 como consecuencia de sufrir hipoglucemias se ha utilizado el cuestionario Hypoglycaemia Fear Survey-HFS-II, publicado por primera vez en 1987<sup>152</sup>, en concreto una subescala de preocupación a padecer hipoglucemias y sus consecuencias, validado en población española<sup>118,153</sup>.

En nuestra población de 110 pacientes con DM1, antes del cambio terapéutico, la puntuación media en el cuestionario fue de 24,1 (0-72), datos que difieren del resultados del estudio realizado en la población holandesa con DM 1 (Diabetes MILES) donde la puntuación en la subescala de la preocupación del cuestionario HFS-II fue de 11,1<sup>149</sup>. En el grupo holandés atribuyen esta baja puntuación a la elevada frecuencia de pacientes con ansiedad o depresión.

A diferencia de con las preguntas de frecuencia hiper o hipoglucemias percibidas del cuestionario DTSQ, donde aproximadamente el 50-60% de pacientes presenta un empeoramiento, con este cuestionario solo el 25,5% de pacientes presentan un empeoramiento, con una diferencia en la puntuación  $\geq 10\%$  tras el cambio terapéutico mientras que el 74,5% experimenta una mejoría. Esta proporción de pacientes es algo mayor que con los otros cuestionarios utilizados. Como hemos comentado previamente, utilizar cuestionarios en su conjunto, siempre es mejor que utilizar las preguntas aisladas dentro de un mismo cuestionario, ya que los cuestionarios están validados de forma global.

No obstante, en este estudio se ha demostrado que tras el cambio a insulina Degludec, los pacientes presentan una mejoría en la puntuación en la escala de preocupación del cuestionario de hipoglucemia (HFS-II), es decir, están menos preocupados por las consecuencias de las hipoglucemias tras el cambio (24,1 a 20,0). Estos hallazgos podrían estar relacionados con la disminución de las hipoglucemias con esta insulina, que hace que el paciente tenga más seguridad a la hora de utilizarla. Los datos son concordantes con los publicados por Galasso et al., que han demostrado disminución en la puntuación en el cuestionario HFS-II tras el cambio de insulina basal a Degludec<sup>104</sup>.

Se han identificado en la literatura algunos factores de riesgo para el desarrollo del miedo a padecer hipoglucemias. El propio tratamiento con insulina se asocia con el miedo a padecer hipoglucemias, de modo que ofrecer al paciente un tratamiento insulínico más seguro y que haya demostrado reducción en la tasa de hipoglucemias, podría explicar esta mejoría en la puntuación del HFS-II a los seis meses del cambio. Otro de los factores que parece influir es el sexo, siendo las mujeres las que experimentan más miedo a las hipoglucemias que los hombres, presentando más frecuentemente síntomas de ansiedad. Sin embargo, el principal factor asociado al miedo a tener hipoglucemias es haberlas tenido con anterioridad<sup>149</sup>, siendo las personas con episodios previos más frecuentes o con los episodios más severos las que más miedo tienen<sup>146,150</sup>. También el hecho de haber tenido hipoglucemias severas se asocia a tener más miedo de padecerlas nuevamente<sup>142</sup>. Otro estudio demostró que aquellos pacientes en tratamiento con insulina de más tiempo de evolución, tienen más miedo a padecerlas. Asimismo, las personas con síntomas depresivos son más vulnerables para desarrollar miedo a la hipoglucemia<sup>149</sup> y viceversa, mientras que el sentimiento de soledad podría significar falta de apoyo social y como consecuencia contribuir al desarrollo del miedo a la hipoglucemia.

En nuestro trabajo, en el análisis multivariante, conducir, así como estar jubilado y activo (no ser parado ni estudiante), se asociaron con un mayor cambio en la puntuación en el cuestionario HFS-II, lo que significa tener una mayor preocupación a padecer hipoglucemias y sus consecuencias. El hecho de que la conducción influya, podría explicarse independientemente del cambio terapéutico, ya que los pacientes que conducen es lógico que más miedo a las hipoglucemias por las consecuencias más graves que puedan tener.

Según nuestro estudio, los cambios en la puntuación en el cuestionario DTSQ para la preocupación por las hipoglucemias no se asocian con cambios en la puntuación en el EQ-5D, a diferencia de lo que encontraron Shimoda et al<sup>182</sup>, que demostraron que el miedo a las hipoglucemias se asocia a peor estado de salud en general y a una peor calidad de vida, tanto física como mental.



## 6.4. Eficacia, dosis de insulina y seguridad

### 6.4.1. Control glucémico y dosis de insulina

En cuanto a la **eficacia** de insulina Degludec, en vida real, el nuevo análogo de insulina ha demostrado a diferencia de los ensayos clínicos, disminuir HbA1c con respecto a insulina Glargina U100 y Detemir<sup>101,103</sup>. Galasso et al. objetivaron una reducción de 0,2% en la HbA1c ligeramente inferior a la observada en nuestro estudio. Reducciones más importantes se han demostrado en otros estudios. En el estudio de Shimoda<sup>102</sup>, se objetivó una reducción estadísticamente significativa de HbA1C de 0,4% a los 6 meses y de 0,3% al año de seguimiento. Sin embargo, en comparación con nuestro estudio, la HbA1C de partida era de 8,7% frente a 7,9% en nuestros pacientes, lo que podría explicar la mayor reducción de HbA1C en dicho estudio. En este estudio, el análisis de regresión múltiple puso de manifiesto que a mayor HbA1C de base, mayor reducción se conseguía en la HbA1C. También observaron que la reducción de HbA1C era mayor en el grupo de pacientes que estaban previamente tratados con IGLar frente a los tratados con IDet, sin poder encontrar una explicación. Otro estudio, llevado a cabo en 357 pacientes con DM1 en Suecia, objetiva del mismo modo una mejoría de la HbA1C a pesar de conseguir una reducción de la dosis de insulina de 14% y disminución de las hipoglucemias globales y nocturnas<sup>183</sup>. Los resultados son consistentes con los del estudio inglés de Evans y cols<sup>103</sup>, realizado en práctica clínica real, con 51 pacientes diabéticos a los que se les cambia a insulina Degludec (35 de ellos DM1), con un seguimiento a 28 semanas, la media del descenso de hemoglobina glicosilada en este estudio fue de 0,5% con una disminución del 90% de hipoglucemias. Probablemente la presencia de hipoglucemias con las insulinas previas, impedía un mejor ajuste del tratamiento y la obtención de un mejor control glucémico. También, en España, Merchante et al. demostraron reducción de la HbA1c y del número de hipoglucemias tras el cambio a Degludec en pacientes con DM1<sup>184</sup>. Evans concluye que al ser una insulina menos variable que disminuye el riesgo de hipoglucemias, los pacientes pueden titular la dosis de forma más intensiva con el fin de lograr estar en objetivo de control glucémico<sup>103</sup>.

En relación con la **dosis de insulina** Degludec, de forma similar a lo encontrado en otros estudios, a los 6 meses del cambio de tratamiento, se han precisado menores requerimientos de insulina<sup>100,102</sup>. En nuestro estudio se ha objetivado una disminución del 16% en la dosis de insulina total y basal utilizada, mayor a la observada en otros estudios<sup>182,183,185,186</sup>. En el estudio de Kusakoni<sup>186</sup> la dosis media de insulina basal se redujo de manera estadísticamente significativa a los 24 meses. También hubo una reducción estadísticamente significativa en la dosis de insulina total y en la dosis de insulina en forma de bolos en el grupo que estaba con dos dosis de insulina. En el grupo que estaba con una sola dosis de insulina, hubo una tendencia a la reducción, pero no se alcanzó la significación estadística. En el estudio de Kohei Kaku et al.<sup>173</sup>, tras cambiar la dosis de la insulina basal previa administrada una vez al día por insulina Degludec administrada una vez al día se objetivó una reducción de dosis del 5-10% para disminuir el riesgo de hipoglucemias. Tras cambiar la dosis de la insulina basal previa administrada en dos veces al día por insulina Degludec administrada una vez al día se objetiva necesidad de reducción de dosis del 20-30% para disminuir el riesgo de hipoglucemias. Hay pocos estudios donde no haya habido que disminuir la dosis de insulina basal al cambiar a Degludec<sup>103,104</sup>.

Estudios similares en práctica clínica real se realizaron cuando se utilizaba insulina NPH y se cambiaba por insulina Glargina U100 o insulina Detemir. Al cambio de NPH a Glargina la HbA1c se reducía alrededor de 0,3% y al cambio a Detemir en torno a 0,4%<sup>187</sup>. Esto va en concordancia a lo que se está observando en los estudios en vida real con Degludec, resultados algo mejores que la no inferioridad obtenida en los ensayos clínicos, explicada por el diseño de los mismos en demostrar la no inferioridad de las nuevas insulinas comercializadas. A diferencia de lo observado al cambiar de NPH a insulina Glargina o Detemir, las dosis de insulina Degludec tienen que ser disminuida.

### 6.4.2. Seguridad

Las hipoglucemias son muy frecuentes en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1. La frecuencia de hipoglucemias es variable, así, según el estudio HAT, realizado en 24 países, el 83% de los pacientes con DM1 experimenta algún grado de hipoglucemia en el periodo prospectivo del estudio (4 semanas), mientras que en el periodo retrospectivo de 6 meses, la tasa de hipoglucemia total fue de 73,3, de hipoglucemia nocturna de 11,3% y de hipoglucemia severa de 4,9 episodios/paciente-año<sup>142</sup>. En un estudio realizado en Brasil por Bahia y cols., el 34,8% de pacientes con DM1 reportaron alguna hipoglucemia severa en los últimos 3 meses<sup>174</sup>.

Según los diferentes estudios con Degludec, una de las ventajas de esta nueva insulina es la reducción del número de hipoglucemias, fundamentalmente las nocturnas y las severas<sup>93,96-98,102,182</sup>. En nuestro estudio, acorde con los resultados publicados, hemos observado una reducción en el número medio de hipoglucemias severas observadas en los últimos 3 meses (0,17 vs 0,05;  $p=0.03$ ) y, aunque no significativa, hubo una disminución del porcentaje de pacientes con al menos 1 hipoglucemia grave en los tres últimos meses (11,8 a 4,5%;  $p=0,47$ ).

### 6.5. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, se podría considerar el *diseño* observacional retrospectivo como poco robusto, pero dados los objetivos del estudio de analizar la aceptabilidad por el paciente con el cambio de insulina basal parece que un análisis comparando la situación previa y posterior en los mismos pacientes resulta muy adecuado tanto desde el punto de vista explicativo, como estadístico, por la mayor potencia de los análisis de medidas repetidas. Por otro lado, incluir un grupo control sería complejo tanto desde el punto de vista ético como de diseño del estudio, pues ante un paciente con DM1 con hipoglucemias, pocas alternativas terapéuticas quedarían que no fuera disminuir las dosis de insulina con el consiguiente empeoramiento del control glucémico. Otra alternativa sería compararla con otra insulina nueva como la Glargina U-300 pero se trataría de un ensayo clínico de mayor complejidad y que no reflejaría las condiciones habituales de práctica clínica aportando una menor traslacionalidad de los datos. Se trata de un estudio

retrospectivo que depende de la validez de las fuentes de información, pero tiene las ventajas de ser económico y relativamente rápido. Según los resultados obtenidos, se podría plantear en el futuro un diseño más robusto como sería un ensayo clínico.

En cuanto a un posible *sesgo de selección*, la selección de los pacientes para el cambio de insulina se realizó según las recomendaciones de uso de insulina Degludec en España, como es la presencia de hipoglucemias, y el médico que la prescribió lo hizo de forma independiente según su práctica clínica habitual. Al ofrecer al paciente una insulina que ha demostrado beneficio en la reducción de las hipoglucemias, los resultados en los cuestionarios de satisfacción podrían estar sesgados por las expectativas por parte del profesional y del paciente. Pero un cambio en un tratamiento no siempre produce un resultado positivo y también se podría haber producido un empeoramiento.

La *validez de la información* en la recogida en la historia clínica de las hipoglucemias podría ser cuestionada, sin embargo, nos hemos centrado en el registro de las hipoglucemias graves ya que se recogen habitualmente en la historia clínica electrónica debido a que al constituir una situación clínica de gravedad el paciente las recuerda de forma fiel. No hemos registrado las hipoglucemias leves porque no están recogidas todas las descargas de los glucómetros en la historia electrónica, donde además se recogen de forma descriptiva no cuantificadas de forma exacta. La validez de los cuestionarios podría suponer una limitación, sin embargo, los cuestionarios utilizados han sido validados previamente en población española con DM.

Por otra parte, en cuanto al estudio de factores predictores, debido al bajo tamaño muestral, en este trabajo no se debería hablar de factores causales, factores de riesgo, etc., sino más bien de asociaciones significativas. Los modelos multivariantes estimados son de carácter explicativo, no predictivos, y solo están contruidos para detectar asociaciones entre variables. Las conclusiones, por tanto, son válidas en la población diana de referencia, suponiendo que la muestra sea representativa de la misma.



## **7. ANEXOS**



**Anexos 1 y 2. Cuestionario EQ-5D y EVA.**





Marque con una cruz lo que mejor defina su estado hoy:

**Movilidad**

- No tengo problemas para caminar ☐
- Tengo algunos problemas para caminar ☐
- Tengo que estar en la cama ☐

**Cuidado Personal**

- No tengo problemas con el cuidado personal ☐
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme ☐
- Soy incapaz de lavarme o vestirme ☐

**Actividades Cotidianas** *(ej, trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)*

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas ☐
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas ☐
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas ☐

**Dolor/Malestar**

- No tengo dolor ni malestar ☐
- Tengo moderado dolor o malestar ☐
- Tengo mucho dolor o malestar ☐

**Ansiedad/Depresión**

- No estoy ansioso ni deprimido ☐
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido ☐
- Estoy muy ansioso o deprimido ☐



### Escala visual analógica (EVA)

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

**Su estado  
de salud  
hoy**

El mejor estado  
de salud  
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado  
de salud  
imaginable



**Anexo 3. Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para Diabetes Mellitus versión estado (DTSQ-s):**



Por favor, conteste cada pregunta haciendo **un círculo** en un número de cada una de las escalas, para indicar la extensión de cómo Ud. ha experimentado los cambios.

**Si no ha experimentado ningún cambio, marque con un círculo "0".**

En comparación con su experiencia con el tratamiento en los últimos tres meses,

1. ¿En qué medida está Ud. satisfecho/a con su tratamiento actual?

Muy satisfecho/a      6   5   4   3   2   1   0      Muy insatisfecho/a

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar es inaceptablemente alto?

La mayoría del tiempo      6   5   4   3   2   1   0      Nunca

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar es inaceptablemente bajo?

La mayoría del tiempo      6   5   4   3   2   1   0      Nunca

4. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento resulta fácil/cómodo?

Muy fácil/muy cómodo      6   5   4   3   2   1   0      Muy difícil/muy incómodo

5. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento se adapta a su vida?

Se adapta muy fácilmente      6   5   4   3   2   1   0      No se adapta a mi vida

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su diabetes?

Muy satisfecho/a      6   5   4   3   2   1   0      Muy insatisfecho/a

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una diabetes similar a la suya?

Sí, sin duda      6   5   4   3   2   1   0      No, no en absoluto

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho/a de continuar con su tratamiento actual?

Muy satisfecho/a      6   5   4   3   2   1   0      Muy insatisfecho/a





**Anexo 4. Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para Diabetes Mellitus versión cambio (DTSQ-c):**



Por favor, conteste cada pregunta haciendo **un círculo** en un número de cada una de las escalas, para indicar la extensión de cómo Ud. ha experimentado los cambios.

**Si no ha experimentado ningún cambio, marque con un círculo "0".**

En comparación con su experiencia con el tratamiento en los últimos tres meses,

1. ¿En qué medida está Ud. satisfecho/a con su tratamiento actual?

Mucho más satisfecho/a ahora    3   2   1   0   -1   -2   -3    Mucho menos satisfecho/a ahora

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar es inaceptablemente alto?

Mucho más frecuente ahora    3   2   1   0   -1   -2   -3    Mucho menos frecuente ahora

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar es inaceptablemente bajo?

Mucho más frecuente ahora    3   2   1   0   -1   -2   -3    Mucho menos frecuente ahora

4. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento resulta práctico/cómodo?

Mucho más práctico/cómodo ahora    3   2   1   0   1   -2   -3    Mucho menos práctico/cómodo ahora

5. Últimamente, ¿en qué medida considera Ud. que su tratamiento es flexible?

Mucho más flexible ahora    3   2   1   0   -1   -2   -3    Mucho menos flexible ahora

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su diabetes?

Mucho más satisfecho/a ahora    3   2   1   0   -1   -2   -3    Mucho menos satisfecho/a ahora

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una diabetes similar a la suya?

Probablemente, recomendaría    3   2   1   0   -1   -2   -3    Probablemente, recomendaría  
mucho más el tratamiento ahora    mucho menos el tratamiento ahora

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho/a de continuar con su tratamiento actual?

Mucho más satisfecho/a ahora    3   2   1   0   -1   -2   -3    Mucho menos satisfecho/a ahora



## **Anexo 5. Cuestionario HFS-II (subescala preocupación)**



A continuación, encontrará una lista de preocupaciones que a veces tienen las personas diabéticas sobre el nivel bajo de azúcar en la sangre y sus consecuencias. Marque con una X la casilla que mejor describa con qué frecuencia **durante los últimos 6 meses** se ha PREOCUPADO por cada una de las afirmaciones a causa del bajo nivel de azúcar en la sangre y sus consecuencias. **(Por favor, no se salte ninguna)**

	Nunca	Pocas veces	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado no reconocer / no darme cuenta de que mi nivel de azúcar en la sangre era bajo.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
2. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado no tener bebidas o alimentos azucarados (como zumo de fruta o caramelos) a mano para tratar la bajada de azúcar.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
3. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado desmayarme en público.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
4. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado sentirme avergonzado/a o avergonzar a mis amigos en lugares públicos.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
5. Me ha preocupado tener una bajada de azúcar estando solo/a.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
6. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado parecer tonto/a o borracho/a ante los demás.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
7. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado perder el control.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
8. Me ha preocupado no tener a nadie cerca que me ayudara en caso de tener una bajada de azúcar.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
9. Me ha preocupado tener una bajada de azúcar mientras conducía.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
10. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado cometer un error o tener un accidente.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
11. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado que me valorasen mal o que me criticasen.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
12. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado tener dificultad para pensar con claridad cuando era responsable de otras personas.	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4



13. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado sentirme mareado/a o que iba a desmayarme. ☐<sub>0</sub> ☐<sub>1</sub> ☐<sub>2</sub> ☐<sub>3</sub> ☐<sub>4</sub>
14. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado lesionarme accidentalmente a mí mismo/a o a los demás. ☐<sub>0</sub> ☐<sub>1</sub> ☐<sub>2</sub> ☐<sub>3</sub> ☐<sub>4</sub>
15. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado lesionar o dañar de forma permanente mi salud o mi cuerpo. ☐<sub>0</sub> ☐<sub>1</sub> ☐<sub>2</sub> ☐<sub>3</sub> ☐<sub>4</sub>
16. Me ha preocupado que la bajada de azúcar en sangre interfiriera en las cosas importantes que estaba haciendo. ☐<sub>0</sub> ☐<sub>1</sub> ☐<sub>2</sub> ☐<sub>3</sub> ☐<sub>4</sub>
17. Me ha preocupado tener una bajada de azúcar mientras dormía. ☐<sub>0</sub> ☐<sub>1</sub> ☐<sub>2</sub> ☐<sub>3</sub> ☐<sub>4</sub>
18. Debido a una posible bajada de azúcar en sangre, me ha preocupado sentirme afectado/a emocionalmente y ser difícil de tratar. ☐<sub>0</sub> ☐<sub>1</sub> ☐<sub>2</sub> ☐<sub>3</sub> ☐<sub>4</sub>

## **Anexo 6. Aprobación del Comité de Ética.**



## INFORME DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION

Dr. Javier Bécares Martínez, Secretario del COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

### CERTIFICA:

Que en la reunión del CEIm-FJD que tuvo lugar el días 29 de marzo de 2016 (acta nº 06/2016) se evaluó el estudio referido y, ha decidido:

### A P R O B A R

La propuesta para que se realice el estudio clínico titulado: **"Análisis de la satisfacción con el tratamiento y la calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 1 tras el cambio de pauta insulínica por existencia de hipoglucemias"**, el cual está previsto que sea dirigido por la **Dra. Eduarne Lecumberri Pascual**, como investigador principal, en el **Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Fundación Jiménez Díaz**

Además, hace constar que:

1. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIm sea válida.
2. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
3. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
4. El CEIm-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPC.
5. La composición actual del CEIm-FJD es la siguiente:
  - Dr. Javier Bécares Martínez. (*Secretario*). *Farmacéutico de la FJD*
  - Dra. Miriam Blanco Rodríguez. *Médico Asistencial. Pediatría de FJD*
  - Dra. Macarena Bonilla Porras. (*Vicepresidenta*). *Farmacéutico de la FJD*
  - Dr. Raúl Córdoba Mascuñano. *Médico Asistencial. Hematólogo FJD*
  - Dra. Isabel Egocheaga Cabello. *Médico de Atención Primaria*
  - Dr. Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca. (*Presidente*). *Médico Asistencial. Reumatología de FJD*
  - Dra. Brezo Martínez-Amores Martínez. *Médico Asistencial. Oncología del HRJC*
  - Dra. Dolores Martínez Pérez. *Médico Asistencial. Cirugía Maxilofacial de FJD-HIE y HRJC*
  - D. Manuel Matamoros Fernández. *Lego no vinculada a la Institución*
  - D. Luis Ortega Alba. *Abogado FJD*
  - Dr. Germán Peces Barba. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación. Neumología de la FJD*
  - Dr. Gonzalo Pizarro Sánchez. *Médico Asistencial. Cardiología HUQM*
  - Dr. Francisco Javier Ruiz Hornillos. *Miembro Comité de Investigación y Miembro del Comité de Ética Asistencial. Médico Asistencial. Alergología del HIE*
  - Dra. Olga Sánchez Pernaute. (*Secretaría Suplente*). *Médico Asistencial. Reumatología de la FJD*
  - Dra. Aránzazu Sancho López. *Farmacóloga Clínico del Hospital Puerta de Hierro*
  - Dra. Esperanza Vélez Vélez. *DUE de la FJD*
6. Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro y los investigadores.

Madrid, a 12 de mayo de 2016



Dr. Javier Bécares Martínez  
Secretario CEIC-FJD

Vº Bº



Juan Antonio Álvaro de la Parra  
Gerente FJD

EO 58/2016\_FJD



## **8. CONCLUSIONES**



1. Existe un aumento en la satisfacción con el tratamiento, evaluado mediante las versiones estado y cambio del cuestionario DTSQ, tras el cambio de insulina basal Glargina U100 o Detemir por insulina Degludec en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 e hipoglucemias.
2. Tras el cambio a insulina Degludec por hipoglucemias en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, la frecuencia de hiperglucemias percibidas, evaluada mediante las versiones estado y cambio del cuestionario DTSQ, disminuye.
3. Tras el cambio a insulina Degludec por hipoglucemias en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, la frecuencia de hipoglucemias percibidas, evaluada mediante las versiones estado y cambio del cuestionario QTSQ, disminuye.
4. Existe una disminución de la preocupación del paciente a padecer hipoglucemias y sus consecuencias, medida con el cuestionario HFS-II, tras el cambio de insulina basal Glargina U100 o Detemir por insulina Degludec en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 e hipoglucemias.
5. Se observa una alta percepción de calidad de vida en los pacientes estudiados antes y después del cambio terapéutico, sin cambios significativos cuando se utiliza el índice EQ del cuestionario EQ-5D. Sin embargo, al valorar el estado de salud por la escala visual analógica (EVA) que incorpora el cuestionario EQ-5D, se observa una mejoría significativa tras el cambio a insulina Degludec.
6. La insulina Degludec consigue una mejoría del control glucémico en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 e hipoglucemias con respecto a la insulina basal habitual.
7. La insulina Degludec ofrece seguridad al paciente con Diabetes Mellitus tipo 1 ya que disminuye el número de hipoglucemias severas con respecto a las insulinas basales Glargina y Detemir.



8. El cambio a Degludec podría suponer un ahorro de costes como consecuencia de la disminución de la dosis de insulina y de la frecuencia de hipoglucemias en estos pacientes.
9. Solo el 15% de pacientes muestra menor satisfacción con el cambio medido por el cuestionario DTSQ. Las variables asociadas varían según el cuestionario utilizado. Aunque resulta difícil definir un perfil concreto, el tratamiento previo con Glargina U100, tener un peor control glucémico y estar con dosis más bajas de insulina se asocian a menor satisfacción con el cambio de insulina basal.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**



1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM--2016 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113. doi:10.4158/EP151126.CS.
2. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S40-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306339>. Accessed October 9, 2016.
3. Gale EAM. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. *Diabetologia*. 2005;48(8):1435-1438. doi:10.1007/s00125-005-1833-0.
4. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9626):1777-1782. doi:10.1016/S0140-6736(08)60765-5.
5. Ostman J, Lönnerberg G, Arnqvist HJ, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *J Intern Med*. 2008;263(4):386-394. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01896.x.
6. Moltchanova E V, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009;26(7):673-678. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02743.x.
7. Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2010-2015. doi:10.2337/dc09-0891.
8. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-497. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.011.
9. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9680):2027-2033. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
10. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-866. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
11. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G, EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:6-14. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00280.x.
12. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes*. 2011;60(3):1045-1049. doi:10.2337/db10-1419.
13. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LMB. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009;154(1):132-134. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.015.
14. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(1):12-23. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04555.x.
15. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1243:103-118. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06340.x.
16. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9277):221-229. doi:10.1016/S0140-6736(01)05415-0.
17. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, et al. How does type 1 diabetes

- develop?: the notion of homicide or  $\beta$ -cell suicide revisited. *Diabetes*. 2011;60(5):1370-1379. doi:10.2337/db10-1797.
18. In't Veld P. Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets*. 3(4):131-138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606672>. Accessed October 9, 2016.
  19. Gaglia JL, Guimaraes AR, Harisinghani M, et al. Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients. *J Clin Invest*. 2011;121(1):442-445. doi:10.1172/JCI44339.
  20. Rabinovitch A, Skyler JS. Prevention of type 1 diabetes. *Med Clin North Am*. 1998;82(4):739-755. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9706119>. Accessed October 16, 2016.
  21. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev*. 1994;15(4):516-542. doi:10.1210/edrv-15-4-516.
  22. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet (London, England)*. 1974;2(7892):1279-1283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4139522>. Accessed October 16, 2016.
  23. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes*. 1997;46(11):1701-1710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9356015>. Accessed October 16, 2016.
  24. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;222(4630):1337-1339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6362005>. Accessed October 16, 2016.
  25. Verge CF, Silink M, Howard NJ. The incidence of childhood IDDM in New South Wales, Australia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):693-696. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924779>. Accessed October 16, 2016.
  26. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, et al. Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol*. 1994;152(6):3183-3188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8144912>. Accessed October 16, 2016.
  27. Gorus FK, Goubert P, Semakula C, et al. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia*. 1997;40(1):95-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028724>. Accessed October 16, 2016.
  28. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al. A longitudinal study of GAD65 and ICA512 autoantibodies during the progression to type 1 diabetes in Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) participants. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2435-2437. doi:10.2337/dc11-0981.
  29. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38(2):271-276. doi:10.2337/dc14-1813.
  30. Ziegler A-G, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi:10.1007/s00125-012-2472-x.
  31. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
  32. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173-181. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x.
  33. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):103-108. doi:10.1210/jc.2002-020760.

34. Kupila A, Muona P, Simell T, et al. Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologia*. 2001;44(3):290-297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11317658>. Accessed October 16, 2016.
35. Somoza N, Vargas F, Roura-Mir C, et al. Pancreas in recent onset insulin-dependent diabetes mellitus. Changes in HLA, adhesion molecules and autoantigens, restricted T cell receptor V beta usage, and cytokine profile. *J Immunol*. 1994;153(3):1360-1377. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7913115>. Accessed October 16, 2016.
36. Bonifacio E, Ziegler AG. Advances in the prediction and natural history of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):513-525. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.007.
37. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. *Diabetes*. 2012;61(8):2066-2073. doi:10.2337/db11-1538.
38. Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic  $\beta$ -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846-2853. doi:10.2337/db10-0676.
39. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1646-1654. doi:10.1056/NEJMra0808284.
40. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084-1092. doi:10.2337/db07-1331.
41. Howson JMM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, ADBW-END Study Group, Todd JA. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011;60(10):2645-2653. doi:10.2337/db11-0364.
42. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(5):1624-1631. doi:10.2337/db10-1656.
43. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10035):2340-2348. doi:10.1016/S0140-6736(16)30507-4.
44. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 1992;35(11):1060-1067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1473616>. Accessed October 16, 2016.
45. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes*. 1993;42(9):1351-1363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8349046>. Accessed October 16, 2016.
46. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet (London, England)*. 364(9446):1699-1700. doi:10.1016/S0140-6736(04)17357-1.
47. Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, ABIS Study Group. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr*. 2007;97(1):111-116. doi:10.1017/S0007114507210189.
48. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;290(13):1713-1720. doi:10.1001/jama.290.13.1713.
49. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):31-38.

- doi:10.1111/pedi.12115.
50. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000;43(9):1093-1098. doi:10.1007/s001250051499.
  51. Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E, et al. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):695-698. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876166>. Accessed October 16, 2016.
  52. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia*. 2012;55(5):1291-1294. doi:10.1007/s00125-012-2458-8.
  53. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-517. doi:10.1136/adc.2007.128579.
  54. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011;54(11):2779-2788. doi:10.1007/s00125-011-2278-2.
  55. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(12):2210-2212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399754>. Accessed October 23, 2016.
  56. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137(2):263-265. doi:10.1067/mpd.2000.107160.
  57. Norris JM, Yin X, Lamb MM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*. 2007;298(12):1420-1428. doi:10.1001/jama.298.12.1420.
  58. Samuelsson U, Oikarinen S, Hyöty H, Ludvigsson J. Low zinc in drinking water is associated with the risk of type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(3 Pt 1):156-164. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00678.x.
  59. Winkler C, Mollenhauer U, Hummel S, Bonifacio E, Ziegler A-G. Exposure to environmental factors in drinking water: risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes--the BABYDIAB study. *Horm Metab Res*. 2008;40(8):566-571. doi:10.1055/s-2008-1073165.
  60. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes*. 2010;59(12):3174-3180. doi:10.2337/db10-0866.
  61. Honkanen H, Oikarinen S, Nurminen N, et al. Detection of enteroviruses in stools precedes islet autoimmunity by several months: possible evidence for slowly operating mechanisms in virus-induced autoimmunity. *Diabetologia*. 2017;60(3):424-431. doi:10.1007/s00125-016-4177-z.
  62. Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015;159(2):143-153. doi:10.1016/j.clim.2015.05.013.
  63. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016;59(2):237-243. doi:10.1007/s00125-015-3800-8.
  64. Allen HF, Klingensmith GJ, Jensen P, Simoes E, Hayward A, Chase HP. Effect of Bacillus Calmette-Guerin vaccination on new-onset type 1 diabetes. A randomized clinical study. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1703-1707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526739>. Accessed October 24, 2016.
  65. Gale EAM. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia*. 2002;45(4):588-594. doi:10.1007/s00125-002-0801-1.
  66. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2017* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2017;35(1):5-26.

- doi:10.2337/cd16-0067.
67. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2403-2407. doi:10.1210/jc.2007-0339.
  68. Gianani R, Campbell-Thompson M, Sarkar SA, et al. Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(4):690-698. doi:10.1007/s00125-009-1642-y.
  69. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4635-4644. doi:10.1210/jc.2009-1120.
  70. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2003;26(3):832-836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610045>. Accessed October 12, 2016.
  71. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-2653. doi:10.1056/NEJMoa052187.
  72. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22(1):99-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333910>. Accessed October 23, 2016.
  73. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care.* 2016;39(8):1378-1383. doi:10.2337/dc15-2399.
  74. Yaturu S. Insulin therapies: Current and future trends at dawn. *World J Diabetes.* 2013;4(1):1-7. doi:10.4239/wjd.v4.i1.1.
  75. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(4):950-955. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793205>. Accessed October 12, 2016.
  76. De Leeuw I, Vague P, Selam J-L, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(1):73-82. doi:10.1111/j.1463-1326.2004.00363.x.
  77. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev.* 2001;22(5):706-717. doi:10.1210/edrv.22.5.0442.
  78. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(12):1849-1860. doi:10.1517/14712598.2014.970633.
  79. Nakamura T, Sakaguchi K, So A, et al. Effects of insulin degludec and insulin glargine on day-to-day fasting plasma glucose variability in individuals with type 1 diabetes: a multicentre, randomised, crossover study. *Diabetologia.* 2015;58(9):2013-2019. doi:10.1007/s00125-015-3648-y.
  80. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51(6):941-951. doi:10.1007/s00125-008-0974-3.
  81. Szymowska A, Schwandt A, Svensson J, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatr Diabetes.* July 2016. doi:10.1111/pedi.12416.
  82. Picard S, Hanaire H, Baillot-Rudoni S, et al. Evaluation of the Adherence to Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes Patients on Sensor-Augmented Pump Therapy: The SENLOCOR Study. *Diabetes*



- Technol Ther.* 2016;18(3):127-135. doi:10.1089/dia.2015.0240.
83. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(9):532-538. doi:10.1089/dia.2016.0171.
  84. Heller S, White D, Lee E, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess (Rockv).* 2017;21(20):1-278. doi:10.3310/hta21200.
  85. Kim ES, Plosker GL. AFREZZA® (insulin human) Inhalation Powder: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2015;75(14):1679-1686. doi:10.1007/s40265-015-0472-0.
  86. Heinemann L, Jacques Y. Oral insulin and buccal insulin: a critical reappraisal. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(3):568-584. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144297>. Accessed October 12, 2016.
  87. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2016;316(13):1407-1408. doi:10.1001/jama.2016.11708.
  88. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* May 2017. doi:10.1016/S2213-8587(17)30167-5.
  89. Torres MM. Endocrinología y Nutrición Degludec, una nueva insulina basal de acción ultra-lenta para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2: avances en investigación clínica. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(3):153-159. doi:10.1016/j.endonu.2013.03.012.
  90. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(8):1193-1201. doi:10.1517/17425255.2015.1058779.
  91. Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: A systematic review. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2012. doi:10.2147/DMSO.S21979.
  92. Gough SCL, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes, Obes Metab.* 2013;15(4):301-309. doi:10.1111/dom.12052.
  93. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care.* 2011;34(3):661-665. doi:10.2337/dc10-1925.
  94. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(8):1523-1534. doi:10.1185/030079906X115757.
  95. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with Type1 diabetes. *Diabet Med.* 2012. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03547.x.
  96. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2012;379(9825):1489-1497. doi:10.1016/S0140-6736(12)60204-9.
  97. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH

- 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33-44. doi:10.1001/jama.2017.7115.
98. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1154-1162. doi:10.1210/jc.2012-3249.
99. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: A meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2013. doi:10.1111/dom.12086.
100. Okada M, Okada M, Nishigami J, et al. Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Heal Care Sci*. 2015;1(1):26. doi:10.1186/s40780-015-0027-2.
101. Landstedt-Hallin L, Phd M. Current Medical Research and Opinion Brief report Changes in HbA 1c , insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin Cit Curr Med Res Opin*. 2015;31(31). doi:10.1185/03007995.2015.1058252.
102. Shimoda S, Sato M, Sekigami T, et al. A 1-year, prospective, observational study of Japanese outpatients with type 1 and type 2 diabetes switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in basal-bolus insulin therapy (Kumamoto Insulin Degludec Observational study). *J Diabetes Investig*. 2016;7(5):703-710. doi:10.1111/jdi.12496.
103. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice—a case-based evaluation. *J Med Econ*. 2015;18(2):96-105. doi:10.3111/13696998.2014.975234.
104. Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, et al. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(12):1112-1119. doi:10.1016/j.numecd.2016.08.002.
105. Rheinheimer J, Bauer AC, Silveiro SP, et al. Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(2). doi:10.1590/2359-3997000000030.
106. Omami M, McGarrigle JJ, Reedy M, et al. Islet Microencapsulation: Strategies and Clinical Status in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(7):47. doi:10.1007/s11892-017-0877-0.
107. Vardanyan M, Parkin E, Gruessner C, Rodriguez Rilo HL. Pancreas vs. islet transplantation: a call on the future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(1):124-130. doi:10.1097/MOT.0b013e32833553f8.
108. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, et al. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med*. May 2017. doi:10.23736/S0026-4806.17.05224-7.
109. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol*. 2001;57(4):457-478. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11255202>. Accessed October 23, 2016.
110. Khunti K, Cos X, Rutten G. Insulin degludec—the impact of a new basal insulin on care in type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2014;8(2):119-125. doi:10.1016/j.pcd.2013.09.003.
111. Imayama I, Plotnikoff RC, Courneya KS, Johnson JA. Determinants of quality of life in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9(1):115. doi:10.1186/1477-7525-9-115.

112. Parkerson GR, Connis RT, Broadhead WE, Patrick DL, Taylor TR, Tse CK. Disease-specific versus generic measurement of health-related quality of life in insulin-dependent diabetic patients. *Med Care*. 1993;31(7):629-639. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326776>. Accessed November 6, 2016.
113. Lloyd CE, Orchard TJ. Physical and psychological well-being in adults with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;44(1):9-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414935>. Accessed November 6, 2016.
114. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2238-2243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453967>. Accessed November 6, 2016.
115. Smith-Palmer J, Bae J, Boye K, Norrbacka K, Hunt B, Valentine W. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. *Clin Outcomes Res*. 2016;Volume 8:559-571. doi:10.2147/CEOR.S114699.
116. Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(1):60-66. doi:10.1177/1932296815601440.
117. Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient perspectives on quality of life with uncontrolled type 1 diabetes mellitus: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015.
118. Javier Sá nchez Lora F, Té llez Santana Antonio Gijó Trigueros T. Instrumentos específicos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 2 disponibles en España a Specific-type 2 diabetes mellitus health-related quality of life measurements available for Spanish population. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(14):658-664. doi:10.1016/j.medcli.2009.04.029.
119. Wagner J. Acceptability of the Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weight (SEIQoL-DW) in youth with type 1 diabetes. *Qual Life Res*. 2004;13(7):1279-1285. doi:10.1023/B:QURE.0000037486.45671.61.
120. Katz JN. Patient preferences and health disparities. *JAMA*. 2001;286(12):1506-1509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11572745>. Accessed October 22, 2016.
121. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-1224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111553>. Accessed October 23, 2016.
122. Gomis R, Herrera-Pombo JL, Calderón A, Rubio-Terrés C, Sarasa P. Validación del cuestionario " Diabetes treatment satisfaction questionnaire " (DTSQ) en la población española. *Pharmacoeconomics -Spanish Res Artic*. 2006;3(31):7-18.
123. Saito I, Inami F, Ikebe T, et al. Impact of diabetes on health-related quality of life in a population study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73(1):51-57. doi:10.1016/j.diabres.2005.11.015.
124. Kleefstra N, Landman GWD, Houweling ST, et al. Prediction of Mortality in Type 2 Diabetes From Health-Related Quality of Life (ZODIAC-4). *Diabetes Care*. 2008;31(5):932-933. doi:10.2337/dc07-2072.
125. Alvarado-Martel D, Velasco R, Sánchez-Hernández RM, Carrillo A, Nóvoa FJ, Wägner AM. Quality of life and type 1 diabetes: a study assessing patients' perceptions and self-management needs. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1315-1323. doi:10.2147/PPA.S87310.
126. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(4):315-327. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02682.x.
127. Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet*. 2001;357(9249):7-8. doi:10.1016/S0140-6736(00)03562-5.
128. Herdman M, Badia X, Berra S. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten primaria*. 2001;28(6):425-430.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602124>. Accessed October 23, 2016.
129. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;79-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618804>. Accessed April 2, 2017.
  130. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos, por los investigadores de la Red-IRYSS\*. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-150.
  131. Millan M. [Quality-of-life questionnaire designed for diabetes mellitus (EsDQOL)]. *Aten primaria*. 2002;29(8):517-521. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031227>. Accessed October 23, 2016.
  132. Javier Sá nchez Lora F, Té llez Santana Antonio Gijó Trigueros T. Instrumentos específicos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 2 disponibles en España a Specific-type 2 diabetes mellitus health-related quality of life measurements available for Spanish population. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:658-664. doi:10.1016/j.medcli.2009.04.029.
  133. Bradley C, Gilbride CJB. Improving treatment satisfaction and other patient-reported outcomes in people with type 2 diabetes: the role of once-daily insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 2:50-65. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00871.x.
  134. de Luis DA, Aller R, Cuellar L, et al. Effect on quality of life with a new insulin injection device in elderly patients with diabetes mellitus type 2. *J Diabetes Complications*. 18(4):216-219. doi:10.1016/S1056-8727(03)00089-8.
  135. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):458-463. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874930>. Accessed October 22, 2016.
  136. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care*. 1999;22(3):530-532. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097946>. Accessed October 22, 2016.
  137. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. 2007. doi:10.1186/1477-7525-5-57.
  138. 2016-Standards-of-Care.
  139. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-3176. doi:10.2337/db08-1084.
  140. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-1395. doi:10.2337/dc12-2480.
  141. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147. doi:10.1007/s00125-007-0599-y.
  142. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(9):907-915. doi:10.1111/dom.12689.
  143. Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med*. 2014;31(1):92-101. doi:10.1111/dme.12261.
  144. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924780>. Accessed November 6, 2016.

145. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(4):501-504. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x.
146. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007;68(1):10-15. doi:10.1016/j.pec.2007.05.003.
147. Giménez M, Conget I. Hipoglucemia y diabetes tipo 1. Las mil caras del enemigo. *Abril Av Diabetol*. 2013;2929:130-136. [www.elsevier.es/diabetologia](http://www.elsevier.es/diabetologia).
148. Strandberg RB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Peyrot M, Thordarson HB, Rokne B. Longitudinal relationship between diabetes-specific emotional distress and follow-up HbA<sub>1c</sub> in adults with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2015;32(10):1304-1310. doi:10.1111/dme.12781.
149. Nefs G, Bevelander S, Hendriekx C, et al. Fear of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES - The Netherlands. *Diabet Med*. 2015. doi:10.1111/dme.12739.
150. Beléndez M, Hernández-Mijares A. Beliefs about insulin as a predictor of fear of hypoglycaemia. *Chronic Illn*. 2009;5(4):250-256. doi:10.1177/1742395309346464.
151. Shi L, Shao H, Zhao Y, Thomas NA. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):167. doi:10.1186/s12955-014-0167-3.
152. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care*. 10(5):617-621. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3677982>. Accessed November 6, 2016.
153. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, et al. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011. doi:10.2337/dc10-1343.
154. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23(7):934-942. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895843>. Accessed October 9, 2016.
155. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care*. 2012;35(2):259-264. doi:10.2337/dc11-1572.
156. Stahl-Pehe A, Lange K, Bächle C, Castillo K, Holl RW, Rosenbauer J. Mental Health Problems among Adolescents with Early-Onset and Long-Duration Type 1 Diabetes and Their Association with Quality of Life: A Population-Based Survey. Khamseh ME, ed. *PLoS One*. 2014;9(3):e92473. doi:10.1371/journal.pone.0092473.
157. Fisher L, Mullan JT, Arean P, Glasgow RE, Hessler D, Masharani U. Diabetes Distress but Not Clinical Depression or Depressive Symptoms Is Associated With Glycemic Control in Both Cross-Sectional and Longitudinal Analyses. *Diabetes Care*. 2010;33(1):23-28. doi:10.2337/dc09-1238.
158. Powers MA, Richter SA, Ackard DM, Craft C. Diabetes Distress Among Persons With Type 1 Diabetes: Associations With Disordered Eating, Depression, and Other Psychological Health Concerns. *Diabetes Educ*. December 2016. doi:10.1177/0145721716680888.
159. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM, et al. Depression in patients with type 2 diabetes: impact on adherence to oral hypoglycemic agents. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):605-611. doi:10.1345/aph.1G606.
160. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160(21):3278-3285. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088090>.

- Accessed October 9, 2016.
161. Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Lévy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: the 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab.* 2008;34(6 Pt 1):601-605. doi:10.1016/j.diabet.2008.06.002.
  162. Grey M, Davidson M, Boland EA, Tamborlane W V. Clinical and psychosocial factors associated with achievement of treatment goals in adolescents with diabetes mellitus. *J Adolesc Health.* 2001;28(5):377-385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11336867>. Accessed October 9, 2016.
  163. McGrady ME, Laffel L, Drotar D, Repaske D, Hood KK. Depressive symptoms and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: mediational role of blood glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2009;32(5):804-806. doi:10.2337/dc08-2111.
  164. Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Naliboff BD. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. *Diabetes Care.* 1998;21(2):231-235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539987>. Accessed November 6, 2016.
  165. Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, Anderson BJ. A review of the mental health issues of diabetes conference. *Diabetes Care.* 2015. doi:10.2337/dc14-1383.
  166. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(3):415-419. doi:10.2337/dc07-2026.
  167. Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: What are the contributing factors? *Fam Pract.* 2009. doi:10.1093/fampra/cmp007.
  168. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, Piselli A, Porta M. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(5):477-495. doi:10.1007/s40618-014-0069-6.
  169. Gupta S, Wang Z. Treatment satisfaction with different weight loss methods among respondents with obesity. *Clin Obes.* 2016;6(2):161-170. doi:10.1111/cob.12140.
  170. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: A 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2014. doi:10.1111/dom.12298.
  171. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(2):159-172. doi:10.1007/s11096-012-9729-9.
  172. Davies M, Speight J. Patient-reported outcomes in trials of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):882-892. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01595.x.
  173. Kaku K, Eid MA. Safety, efficacy, and early clinical experience of insulin degludec in Japanese people with diabetes mellitus: A first-year report from Japan. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):610-619. doi:10.1111/jdi.12348.
  174. Bahia L, Kupfer R, Momesso D, et al. Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus treated in the Brazilian Public Health System: a multicenter study. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(1):9. doi:10.1186/s13098-017-0206-4.
  175. Contente AC, De Souza B, Felício JS, et al. Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. doi:10.1186/s12955-015-0396-0.
  176. Grandy S, Langkilde AM, Sugg JE, Parikh S, Sj??str??m CD. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with

- dapagliflozin over 2 years. *Int J Clin Pract*. 2014. doi:10.1111/ijcp.12341.
177. Bradley C, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Simon D. PANORAMA: a European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction in patients with type-2 diabetes mellitus--study design. *Prim Care Diabetes*. 2011;5(4):231-239. doi:10.1016/j.pcd.2011.04.004.
  178. Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(1):60-66. doi:10.1177/1932296815601440.
  179. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Horvath K, ed. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613. doi:10.1002/14651858.CD005613.pub3.
  180. Okada M, Okada M, Nishigami J, et al. Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. doi:10.1186/s40780-015-0027-2.
  181. McQueen RB, Ellis SL, Maahs DM, et al. Association Between Glycated Hemoglobin and Health Utility for Type 1 Diabetes. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res*. 2014;7(2):197-205. doi:10.1007/s40271-014-0045-4.
  182. Shimoda S, Sato M, Sekigami T, et al. A 1-year, prospective, observational study of Japanese outpatients with type 1 and type 2 diabetes switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in basal-bolus insulin therapy (Kumamoto Insulin Degludec Observational study). *J Diabetes Investig*. 2016. doi:10.1111/jdi.12496.
  183. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA<sub>1c</sub>, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1487-1493. doi:10.1185/03007995.2015.1058252.
  184. Merchante-Alfaro AA, Pérez-Naranjo S, Abellán-Galiana P, Rubio-Puchol O. Insulin degludec: The new standard long acting insulin analogue for people with type 1 diabetes? [Letter to the Editor]. *Endocr J*. 2016;63(4):411-412. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0094.
  185. Shimoda S, Sato M, Sekigami T, et al. A 1-year, prospective, observational study of Japanese outpatients with type 1 and type 2 diabetes switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in basal-bolus insulin therapy (Kumamoto Insulin Degludec Observational study). *J Diabetes Investig*. 2016;7(5):703-710. doi:10.1111/jdi.12496.
  186. Kusunoki Y, Katsuno T, Miyakoshi K, et al. Effects of switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2013. doi:10.1007\_2Fs13300-013-0048-5.
  187. Johansen OE, Vanberg PJ, Kilhovd BK, Jørgensen AP. Changing basal insulin from NPH to detemir or glargine in patients with type 1 diabetes and a history of severe hypoglycemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):121-128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436668>. Accessed January 11, 2017.







